

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12N 15/11**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KREUTZER, Roland** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER, Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelesbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

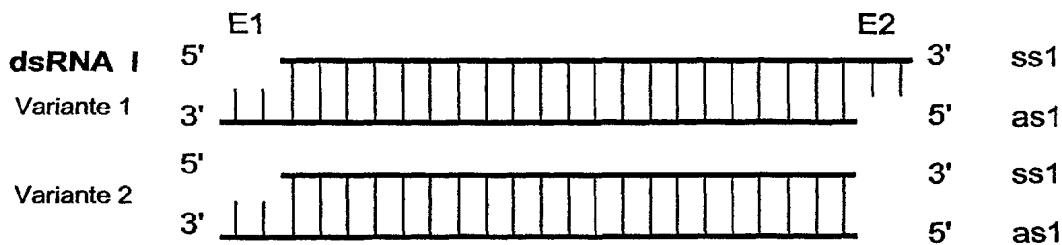
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINER ZIELGENS



WO 02/055693 A2

(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.



Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar 10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere 15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und 20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der 25 Hemmung der Expression eines Zielgens *in vitro* und *in vivo* erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergößerung der 30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher kkomplementär zu einem bei der Transkription als Matritze 35 dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonderen vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antsinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt *in vivo* ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in 5 diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I 10 und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nu- 15 kleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen 20 Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene 25 von Proteininasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte 30 dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird 35 die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein 5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10 Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt 15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als 20 zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteilhaft 30 erweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet 35 sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur 5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II 10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

25 Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

30 Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),

5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,

20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,

25 Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,

Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,

30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und

Fig. 18 5 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,

Fig. 19 10 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,

Fig. 20 15 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,

Fig. 21 20 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma,

Fig. 22 25 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,

Fig. 23 30 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,

Fgi. 24 35 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,

Fig. 25a 40 Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,

Fig. 25b 45 Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

Fig. 26a 50 Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wo-
bei die Mittelwerte aus zwei Werten darge-
stellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht-
und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer
Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in
Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträn-
gigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils
ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und
die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren
15 beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 un-
gepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei
mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Va-
riante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann
jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1)
20 liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches
Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken
kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen
25 zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der
zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden
Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll
gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 ein-
zelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Ab-
schnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Ge-
35 genstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Ge-
genstrang ausgebildet sein.

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mittransfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glu-
cose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Peni-
cillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brut-
schränk unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden
alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachs-
10 tumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der
Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Tryp-
sin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵
Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture
Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petri-
15 schalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens
30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und
sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wieder-
finden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate
15 Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-
25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen
35 Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere 5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um 10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur 20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, 25 dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs lässt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte

20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als 5 auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; 20 als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 25 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 μ l Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 μ l Wachstumsmedium im 5 Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluores-

15 zenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging System GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in

100 μ l Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert.

Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 μ l pro Well Hoechst-Farbstoff (75 20 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca^{2+} , Mg^{2+} , Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

25 In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30 In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz 5 pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

25 Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann besonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22 und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzelsträngige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Während die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentration von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkulturmedium während der Durchführung der Transfektion) keine inhibitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren 10 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare) mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechenden Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10 nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden 15 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der inhibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).

20 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden 3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu erreichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem 25 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang 30

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Anti-sinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA) :

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben 10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2, Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis 20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, 25 pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, 30 Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% ETOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete
5 Pellet wurde in 30 µl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und 500 µl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren
15 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt
20 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 µl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all
25 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentations-
30 system Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation

S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)

15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden

25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)

S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 µl 20 µM S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 µl 20 µM S4B)

5 Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang K2 (10 µl 20 µM K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 µl 20 µM K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Bande in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Dagegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13) oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr detektierbar.

30 Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es ausreichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glatten Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

5 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148	(A) 5' - CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3'	0-22-0
	SQ149	(B) 3' - GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
S7	SQ150	(A) 5' - CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	2-19-2
	SQ151	(B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	
K1	SQ153	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-0
	SQ154	(B) 3' - UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K3	SQ155	(A) 5' - GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3'	2-19-2
	SQ156	(B) 3' - UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	
K2	SQ157	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-2
	SQ158	(B) 3' - UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1A/ S4B	SQ148	(A) 5' - CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3'	0-22-2
	SQ159	(B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5' - CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3' - GAAGAGGCAGGAGUGUGGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5' - CCACAUAGCAGCACGACUU -3' (B) 3' - GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5' - CCACAUAGCAGCACGACUU -3' (B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5' - CCACAUAGCAGCACGACU -3' (B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5' - CCACAUAGCAGCACGACU -3' (B) 3' - GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5' - CCACAUAGCAGCACGACUUUCUU -3' (B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3' - UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3' - UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5' - CCACAUAGCAGCACGACUUUCUU -3' (B) 3' - GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös 10 in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen er-
10 sichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reini-
gung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwen-
det; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8,
15 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM
NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolg-
te durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemisches der Einzel-
stränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl,
20 auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stun-
den auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFP) 5Nagy (The
25 Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP
(mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate
early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen expri-
miert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90;
Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222).
30 GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluores-
zenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen
(WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der ent-
sprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier- schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um- weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro- lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten 5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h gehalten. Als Sägemehleinsteu wurde Weichholzgranulat 8/15 der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei- tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al- tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP- Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be- schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg- 15 ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi- schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge- wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro 10 g Körpergewicht,

25 Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi- schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu- kleotidpaaren),

30 Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un- spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),

Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch

5 gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, 20 Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für 25 Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 30 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe 5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke 10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde 20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min 25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit 30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 μ l Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β -Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAx 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30, Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 μ g/ml eingesetzt.

25 SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μ l 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 μ l Ammoniumpersulfat (10%), 9 μ l TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wasergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semi-dry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1% SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Strände und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren 5 (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine 10 spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition 15 der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, 25 Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit 30 einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.

10 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemisches der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-25 essetial Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug

10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt:

Dazu wurden pro Well 0,5 μ l einer 20 μ M Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 μ l einer 20 μ M Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 μ l serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz

15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreien Medium verdünnt: pro Well 3 μ l mit 12 μ l Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für 20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 μ l serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 μ l 25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das 30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 μ l Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na₃VO₄) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers ab-
gelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-
5 Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-
dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homo-
genisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei
10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-
Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angeben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μ l Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μ l 1x Arbeits-
15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-
Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA,
Sigma).
20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Po-
lyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-
25 685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μ l 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-
dest., 150 μ l Ammoniumpersulfat (10%), 9 μ l TEMED (N,N,N',N'-
30 Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammonium-
persulfat, 5 μ l TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) ver-
5 setzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längen-
standard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)
10 verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyve-
nyldifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semi-
15 dry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Me-
thods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Strom-
stärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden
verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10%
20 Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH
10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4,
10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM
Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Katho-
denpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Metha-
nol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier
25 (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-
Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Über-
prüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die
Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Im-
mundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45%
30 Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpul-
ver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde
dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h 5 bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die 10 Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt. 15

15

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-20 173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5' - AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3' - UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5' - AAGUUAAAAAUUCCCGUCGCUAU -3' (B) 3' - CAAUUUUAAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2⁵-19-2⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5' - AGUGUGAUCCAAGCUGUCCAA -3' (B) 3' - UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUCGCAUG -3' (B) 3' - UCUGUCCUACCUUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) (B)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUCGCA 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-3' -5'	0-22-2
---------------------	----------------	------------	-----------------------------------------------------------	------------	---------------

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM
dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72
Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die
Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn
wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die
10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervor-
geht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerich-
teten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-
Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-
Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen
15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endo-
genen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in
Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition
der Expression eines nach transakter Transfektion in die
Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.
20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich
geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu
entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens
1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression
30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - *American
Type Culture Collection*; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, 5 beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 10 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, 15 wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank#</u>
Seq R1	SQ141	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3'	1320-1342
	SQ142	3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1335-1318
Seq R2	SQ143	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3'	2599-2621
	SQ152	3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2621-2597
Seq R3	SQ144	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3'	3778-3799
	SQ145	3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3799-3776
Seq R4	SQ146	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3'	1320-1341
	SQ147	3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1339-1318

				<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'		2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'		2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermischt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Ny-
10 lon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden.
25 Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b).
30 Nach 72 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so liegt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Letters* 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. *Cell* 101, 235-238.

10

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. *Nature Cell Biology* 2, E31-E36.

15

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72: 248-254.

20

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. *Gene* 252, 95-105.

25

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mae-hama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 6499-6503.

30

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interference
by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruthers,
M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

25 Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilaqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

15 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

20 Kyhse-Anderson J (1984): Electroblotting of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

25 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 277: 680-685.

30 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

5 Montgomery,M.K. and Fire,A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

10 Montgomery,M.K., Xu,S., and Fire,A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

15 Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

20 Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

25 Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-106.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981). Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984): Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

15

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20

Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annual review in Cell Biology* 10: 251-337.

25

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Annals of Oncology* 8: 1197-1206.

30

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *Cell* 101, 25-33.

5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. *Anal. Biochem.* 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
15

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabsintet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
10 zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25 17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenschnitt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloge gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloge gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoraleen.

10 29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

15 30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

20 31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

25 39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15

43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25

46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren 5 aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

10

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

15

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

20

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteininasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

25

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

30

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

20 59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

25 60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

30 61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die 5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die 10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die 15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die 20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur 25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die 30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafte Weise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30 77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

25 und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, 5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

25

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloge gebildet ist.

5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoraleen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
sidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
ist.

20 117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
chungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
15

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabsintet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priogenen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25 137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenschnitt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

30

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloge gebildet wird.

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloge gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoraleen.

10 149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

15 150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

20 151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

25 159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

30 160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15

163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25

166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen

30

Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die
dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25,
vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren
5 aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der
erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise über-
lappen oder aneinander grenzen.

10

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der
erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstan-
det sind.

15

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das
Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

20

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das
Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metasta-
sierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene
von Proteininasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulieren-
25 de Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das
Zielgen das MRD1-Gens ist.

30

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als
dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei
jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequen-
zen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141
- 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

20 179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

25 180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstrände entgegenzuwirken.

30 181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die 5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die 10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die 15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die 20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur 25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die 30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafte Weise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

25 und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, 5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteininasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

15

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet

20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

30 224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloge gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoraleen.

15

228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
sidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
ist.

20 237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
chungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabrechbar ist.

The diagram illustrates the structure of two dsRNA variants, Variante 1 and Variante 2. Each variant is represented by a double-stranded horizontal line. The left strand is labeled 'E1' and the right strand is labeled 'E2'. The 5' ends are at the bottom and the 3' ends are at the top. In Variante 1, the E1 strand has a single 3' overhang of 4 nucleotides, and the E2 strand has a 5' overhang of 4 nucleotides. In Variante 2, the E1 strand has a 3' overhang of 4 nucleotides, and the E2 strand has a single 5' overhang of 4 nucleotides. Both variants have 12 internal double-stranded regions, each consisting of 2 nucleotides.

Fig. 1a

dsRNA II

Variante 1

E1

5'

3'

E2

5'

3'

ss2

Variante 2

E1

5'

3'

E2

5'

3'

as2

ss2

Fig. 1b

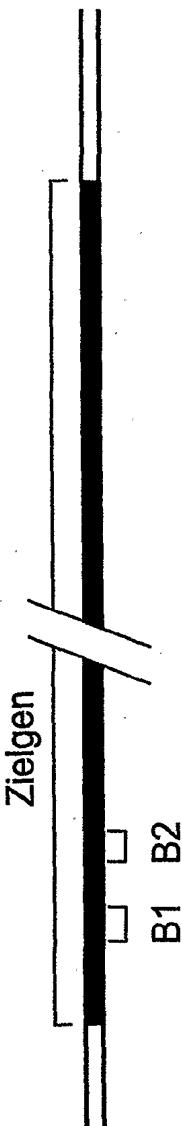


Fig. 2

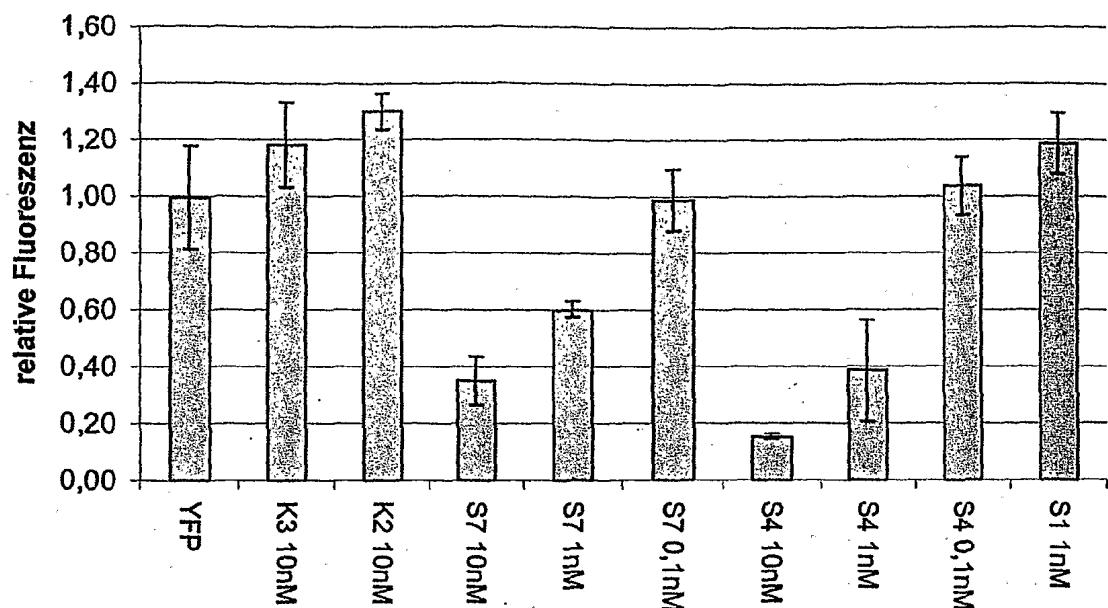


Fig. 3

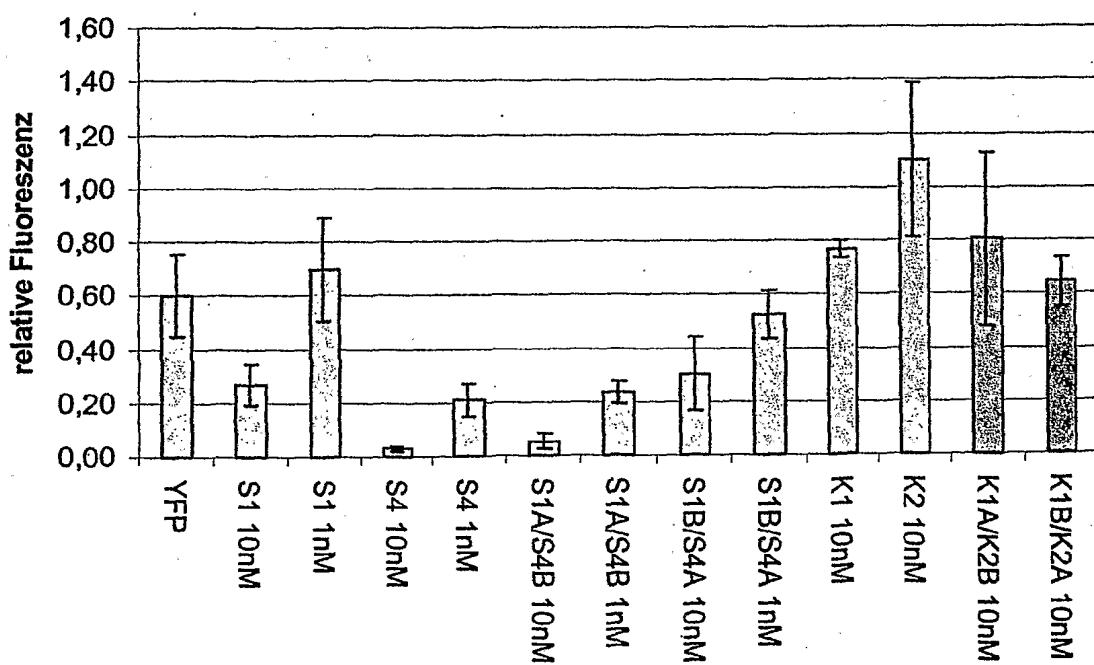


Fig. 4

3/20

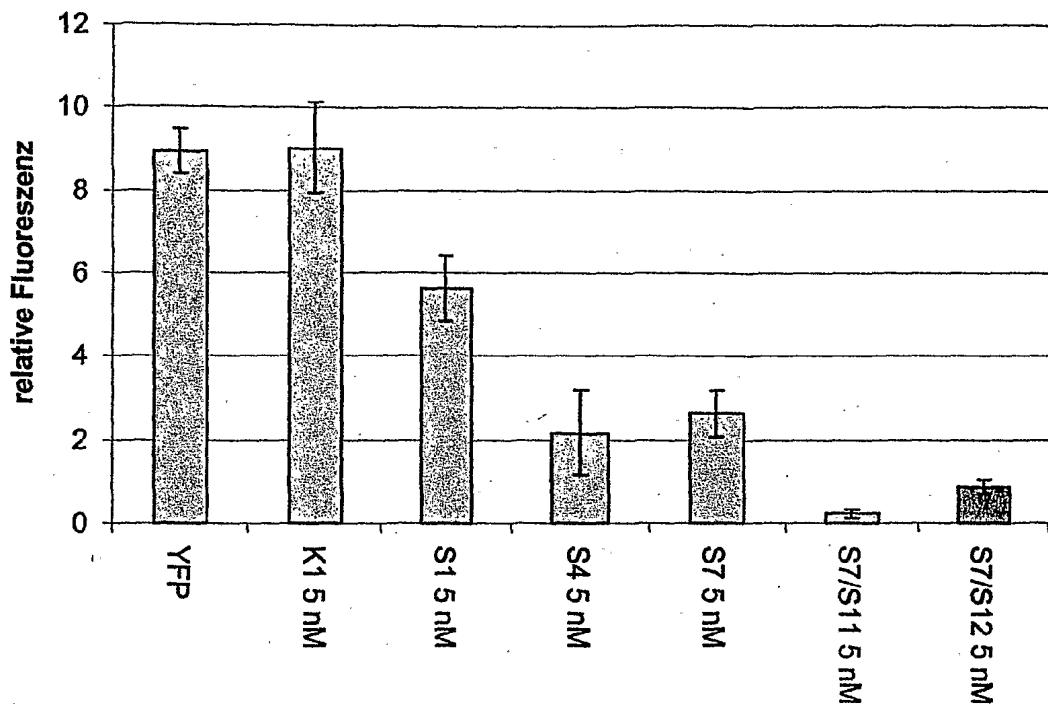


Fig. 5

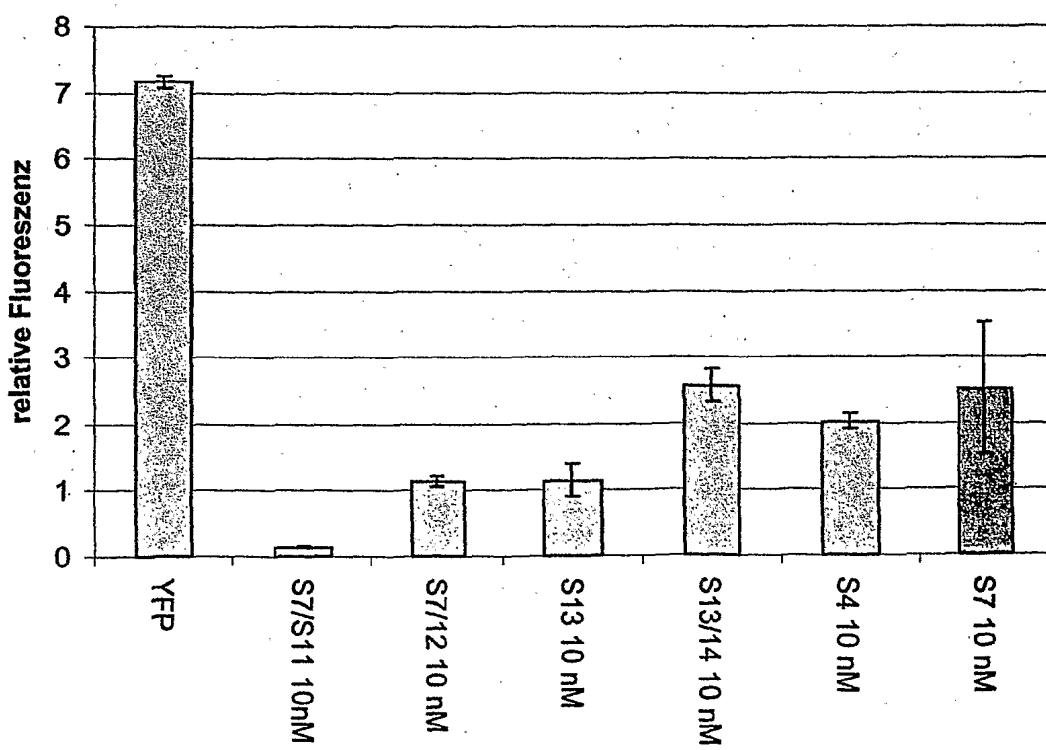


Fig. 6

4/20

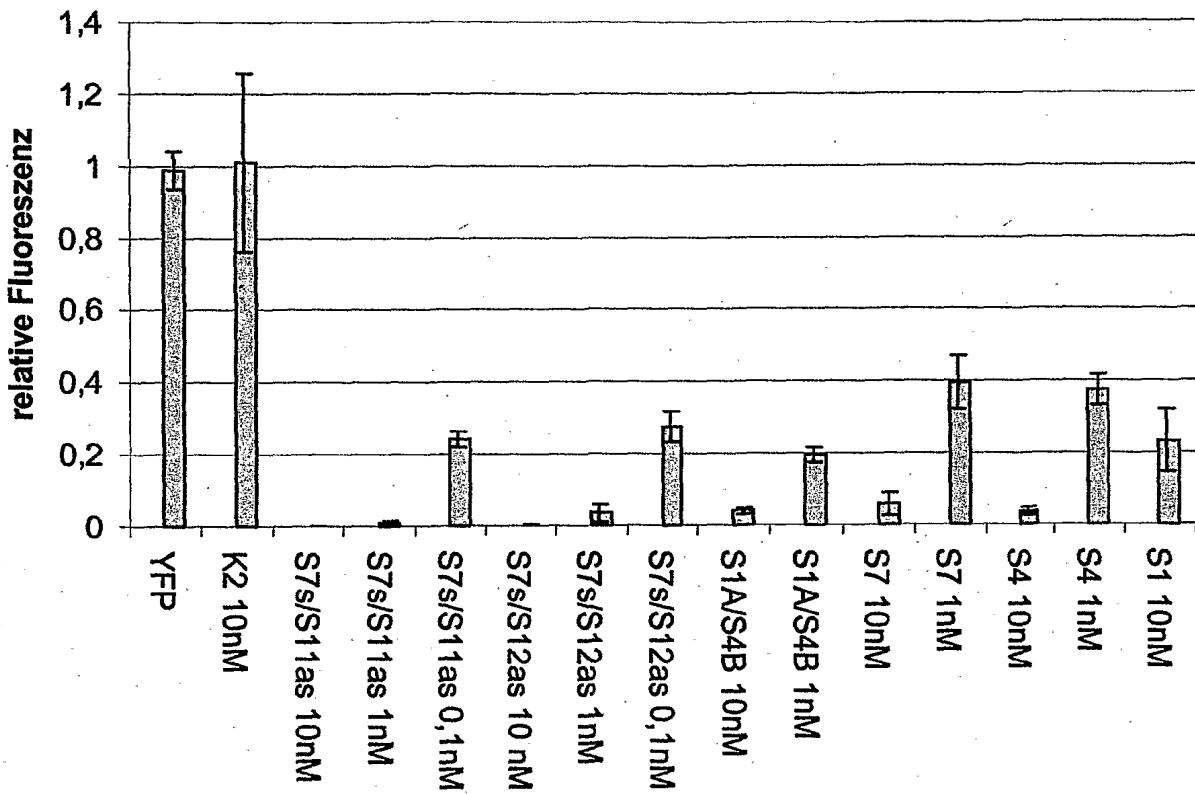


Fig. 7

5/20

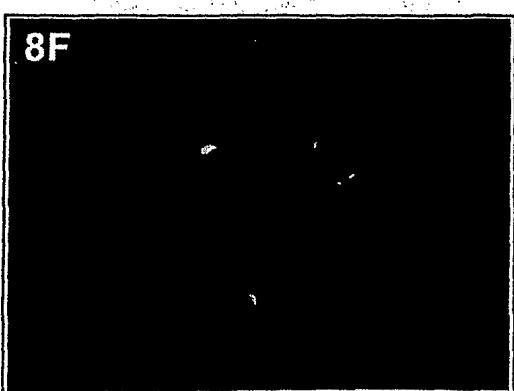
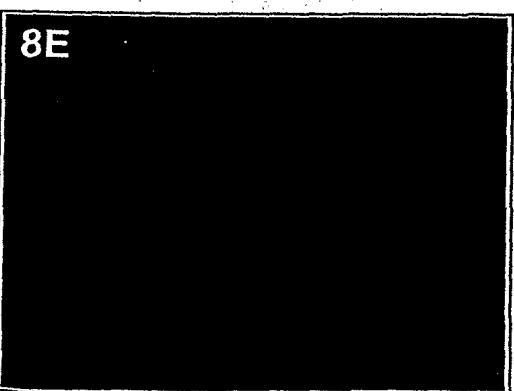
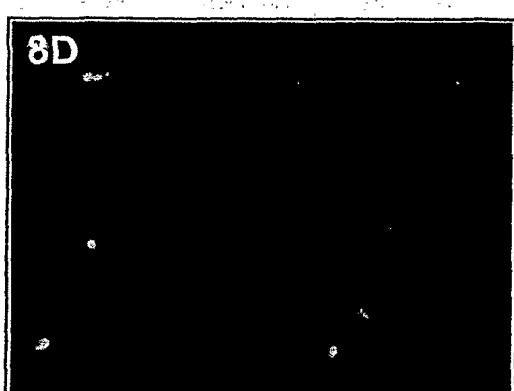
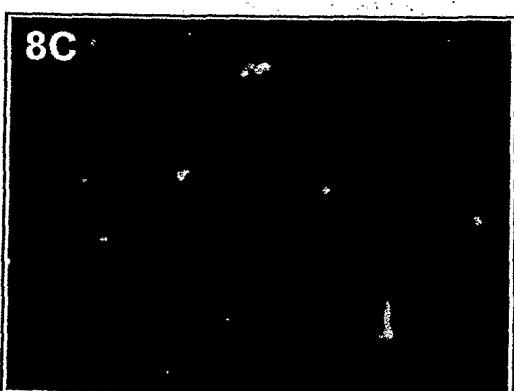
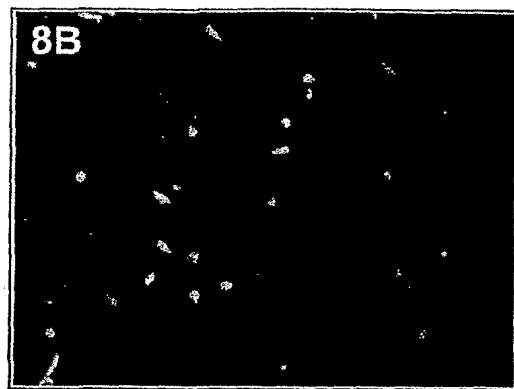


Fig. 8

6/20

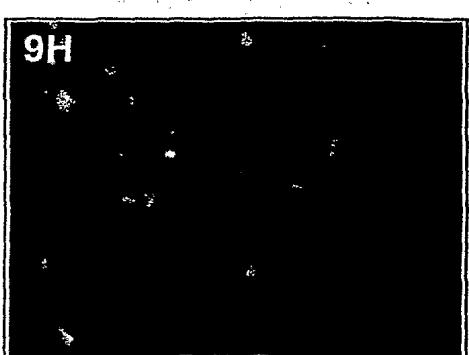
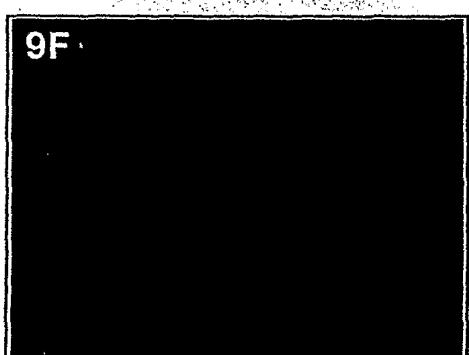
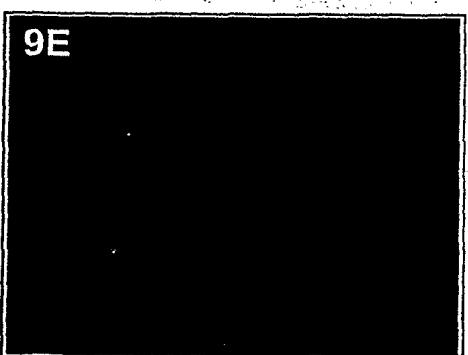
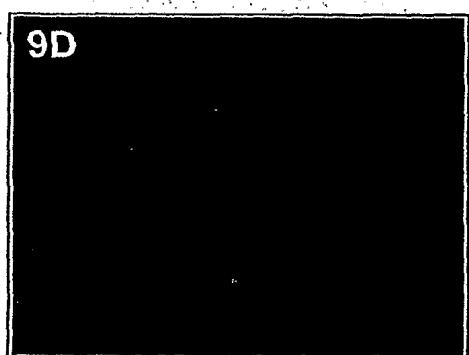
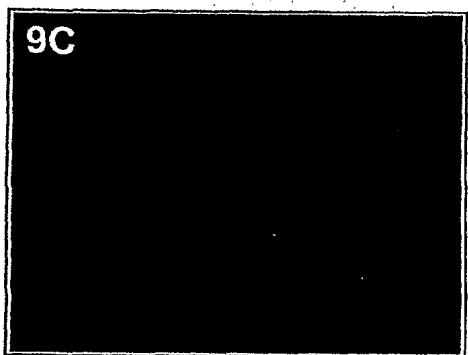
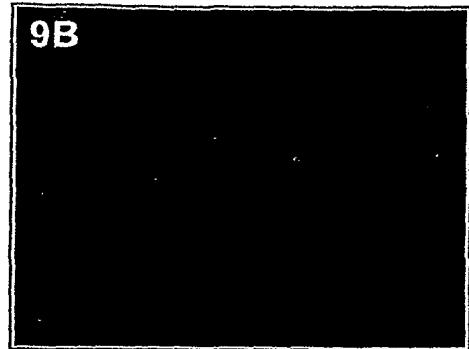


Fig. 9

7/20

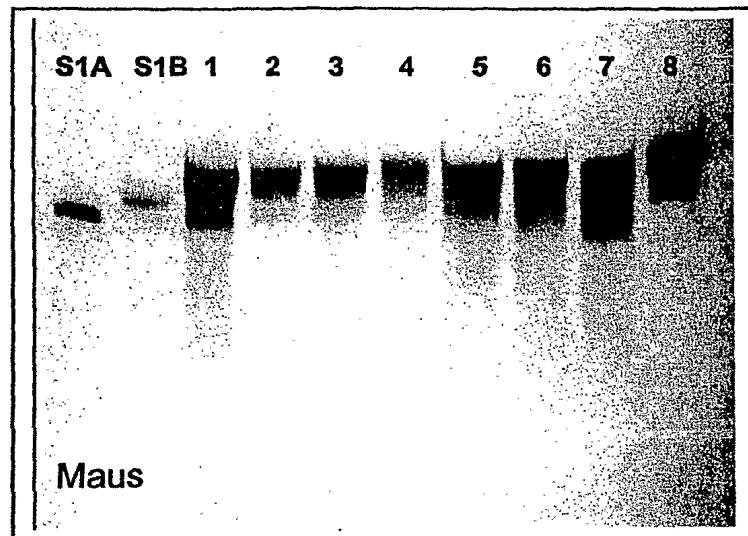


Fig. 10

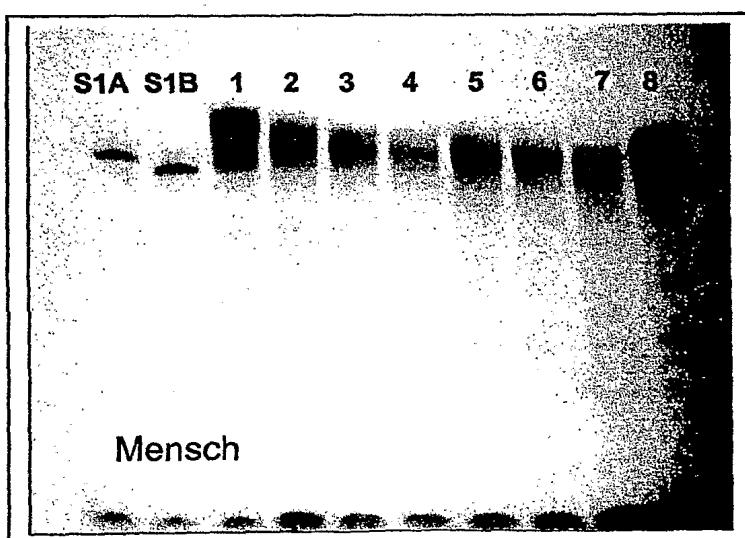
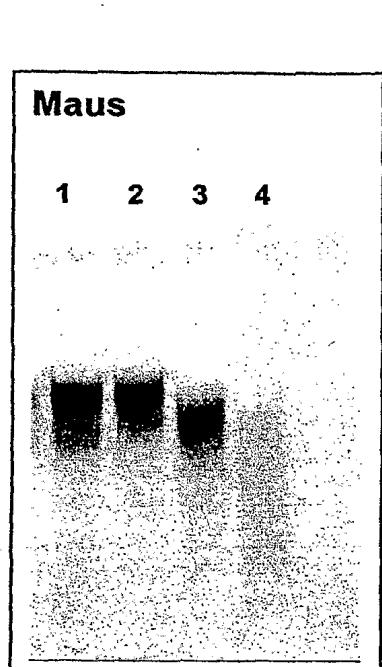
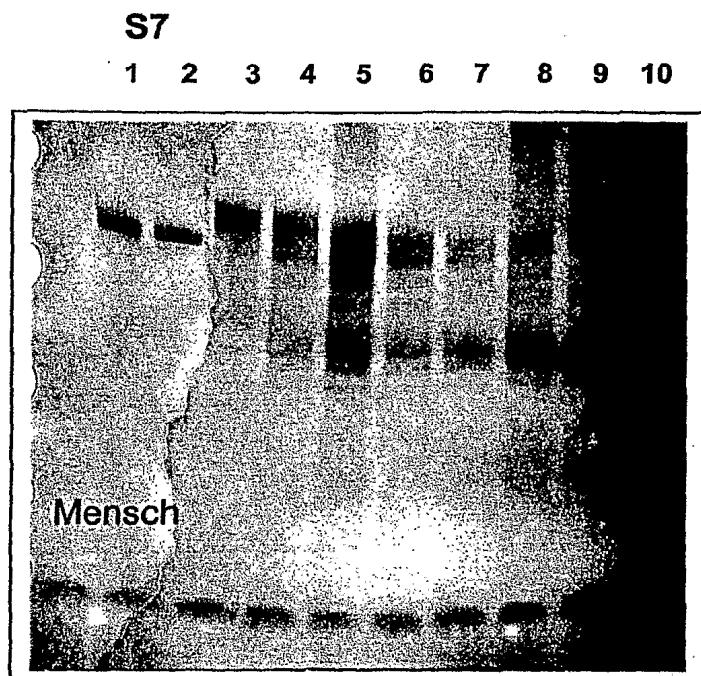
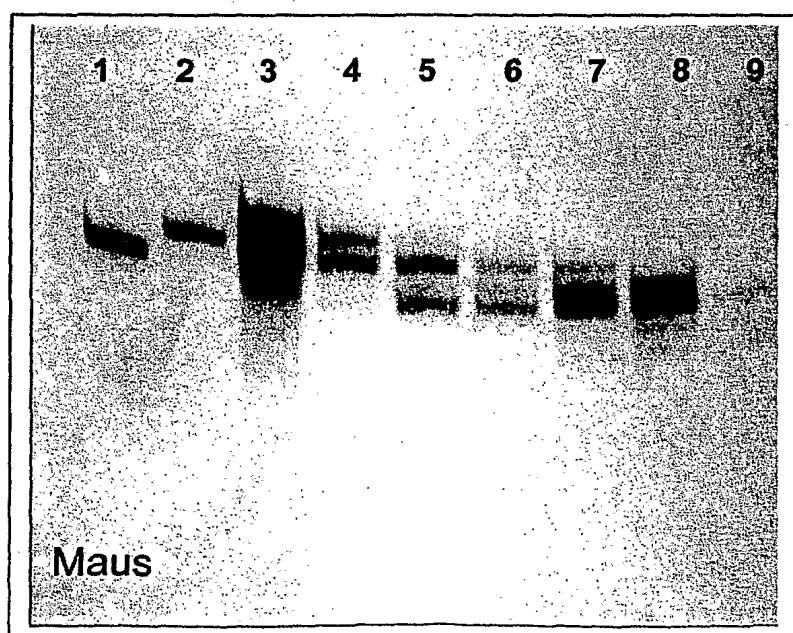


Fig. 11

8/20

**Fig. 12****Fig. 13****Fig. 14**

9/20

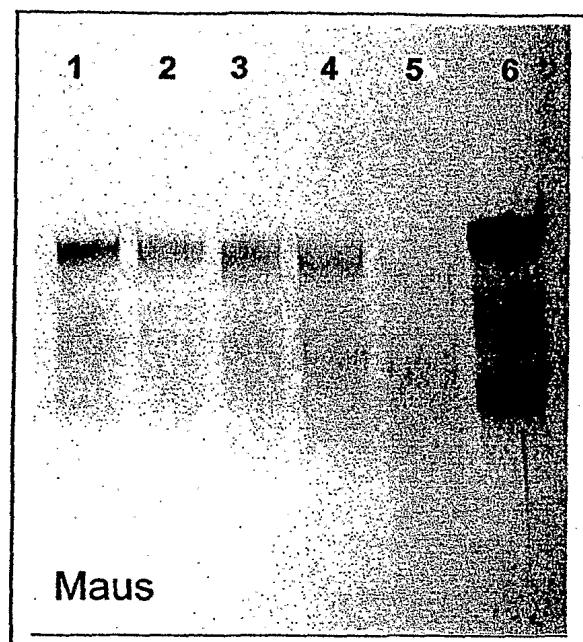


Fig. 15

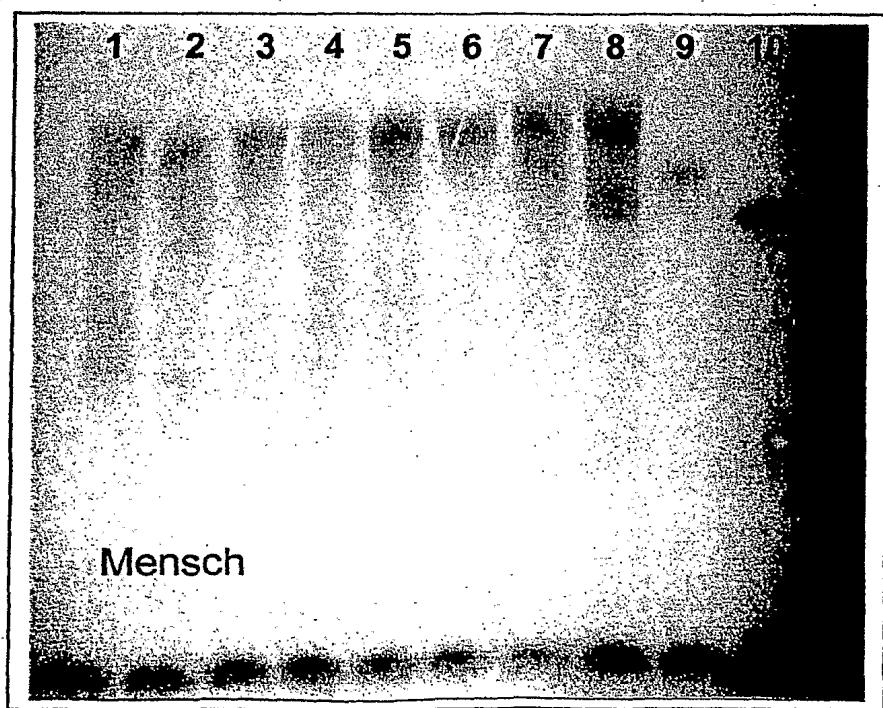


Fig. 16

10/20

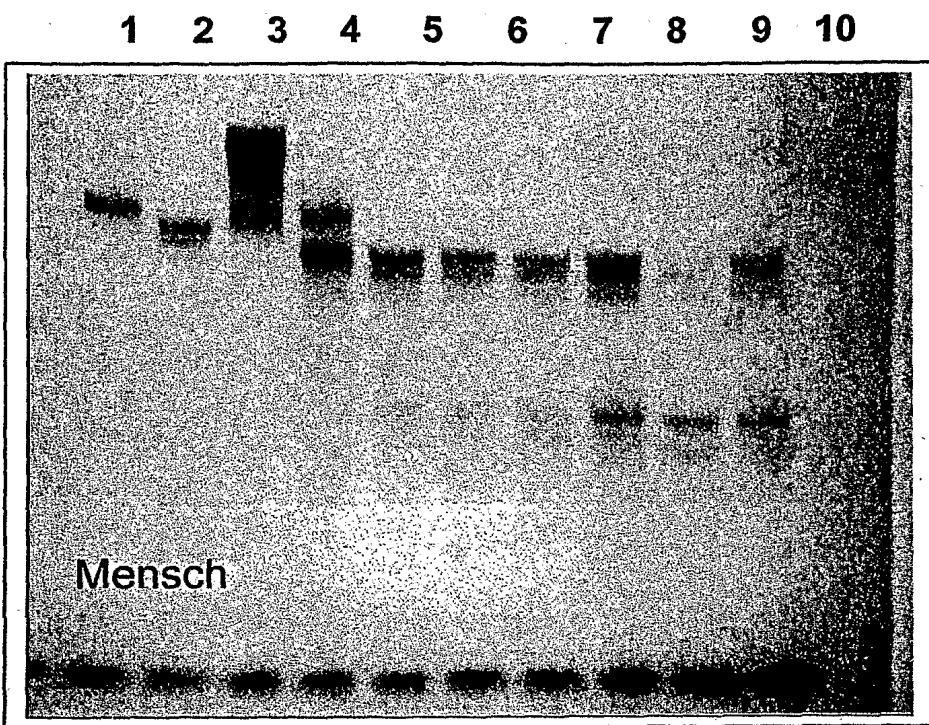


Fig. 17

11/20

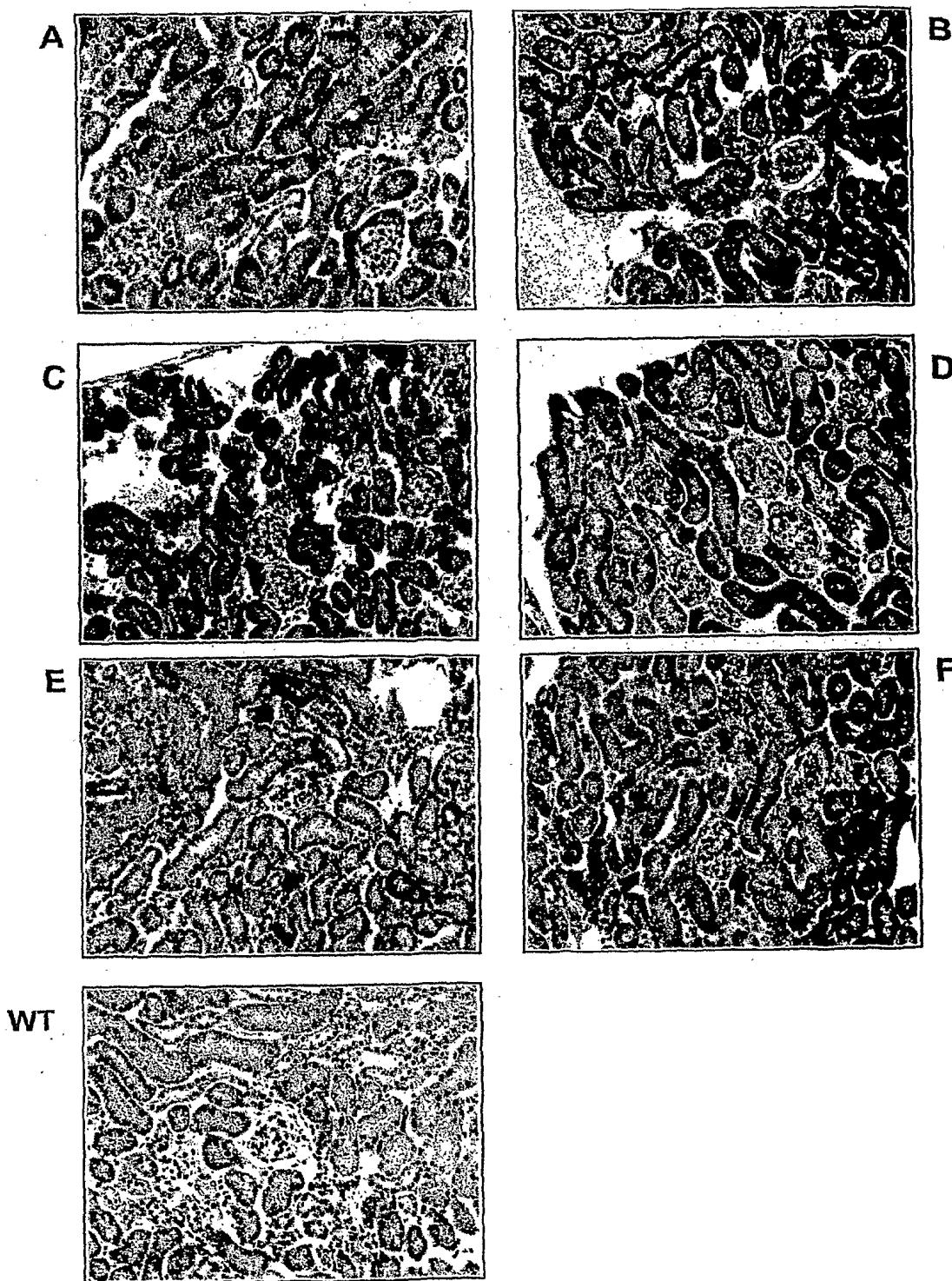


Fig. 18

12/20

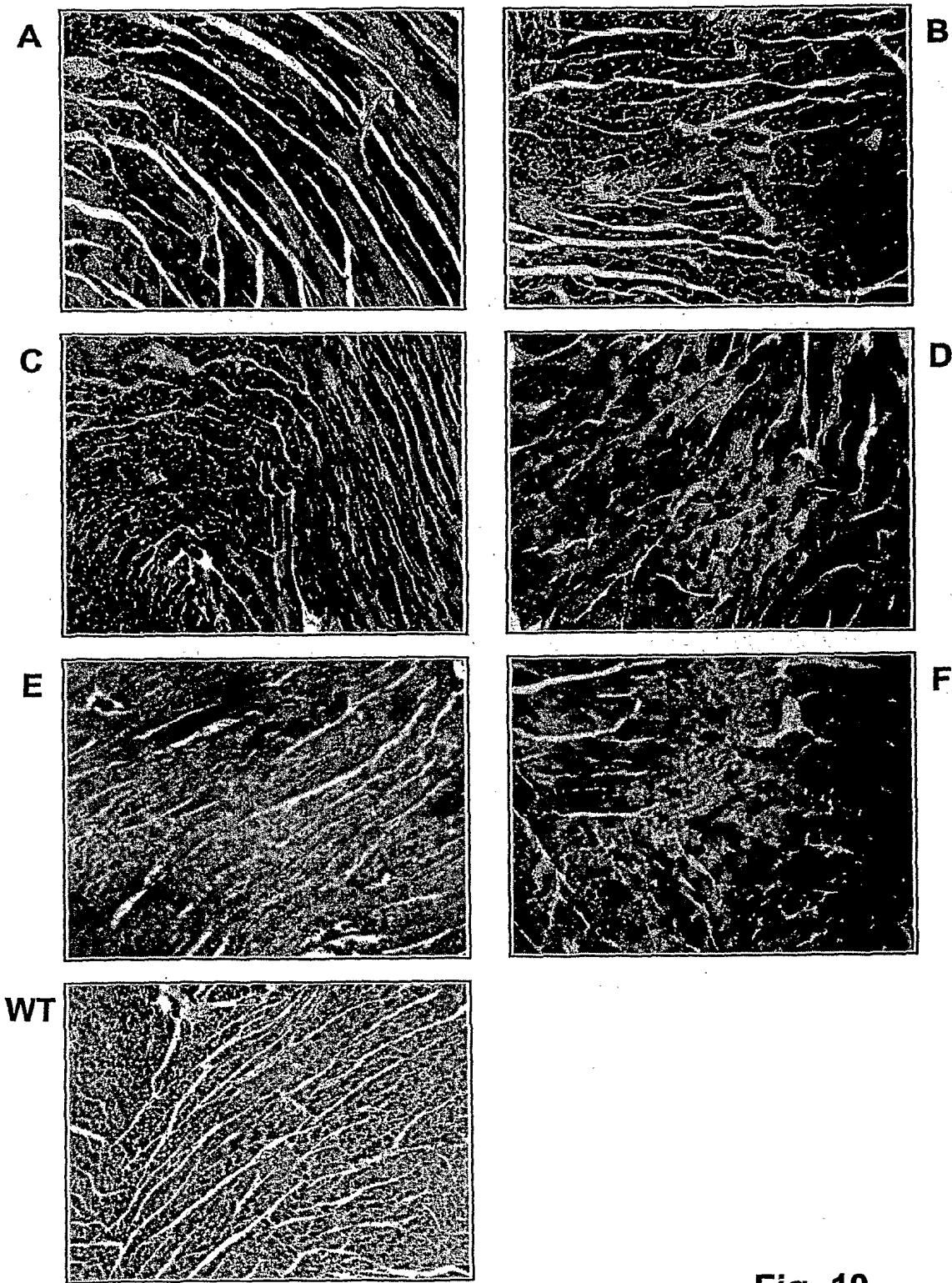


Fig. 19

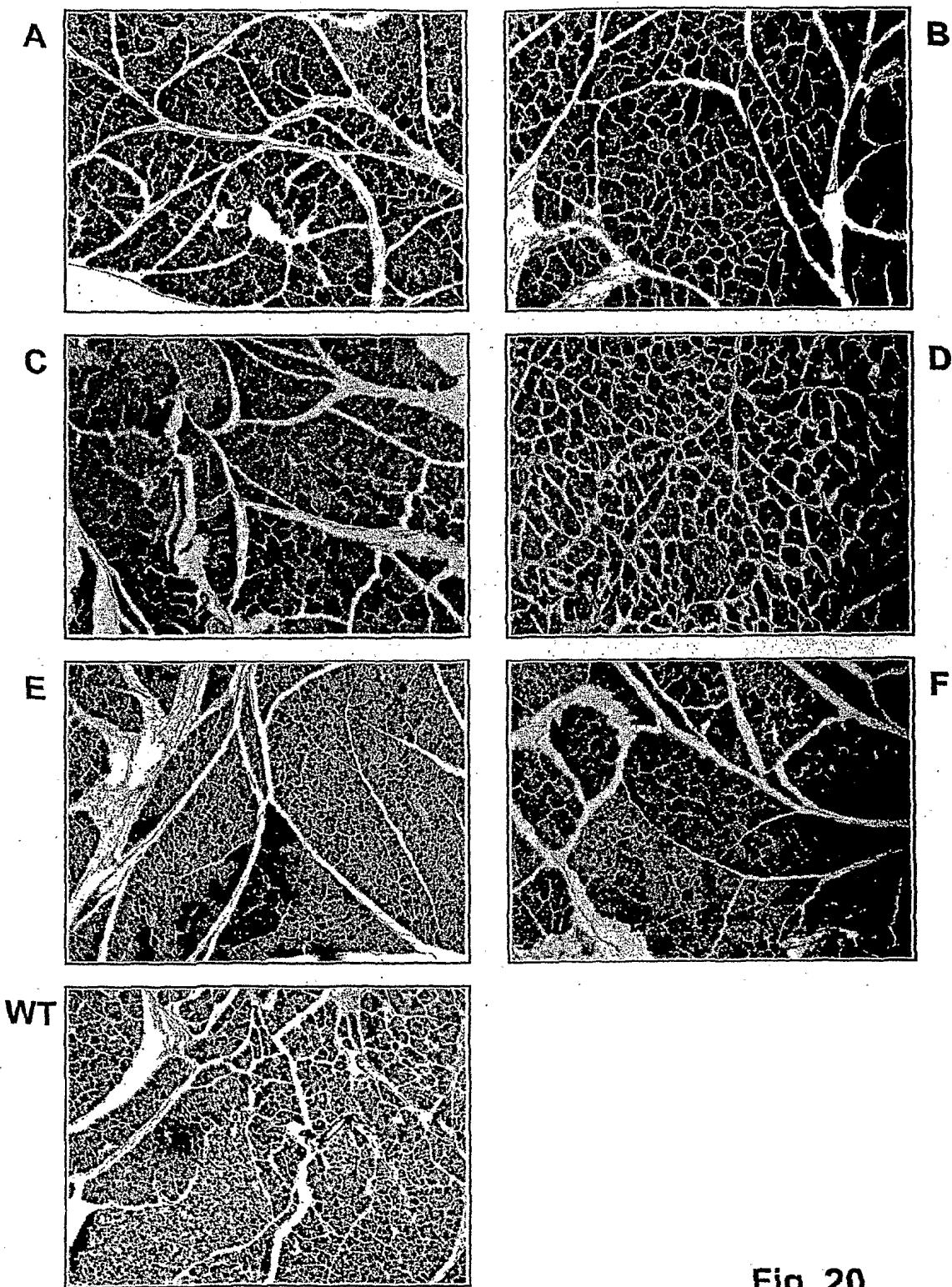
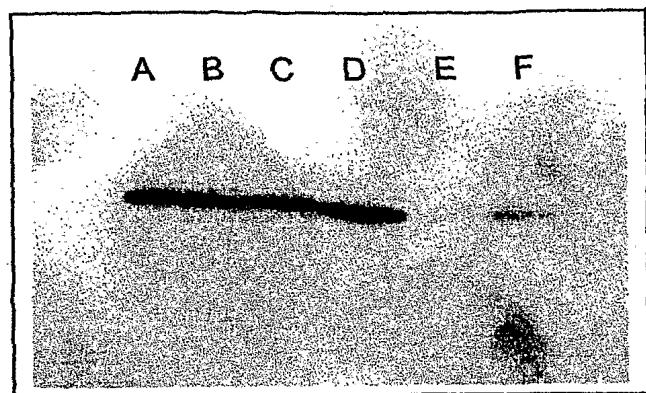
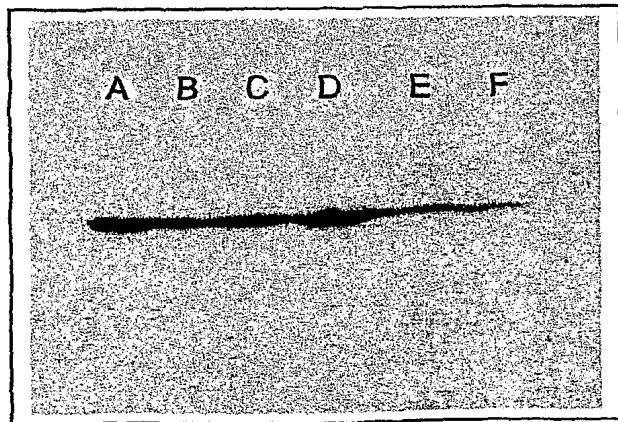
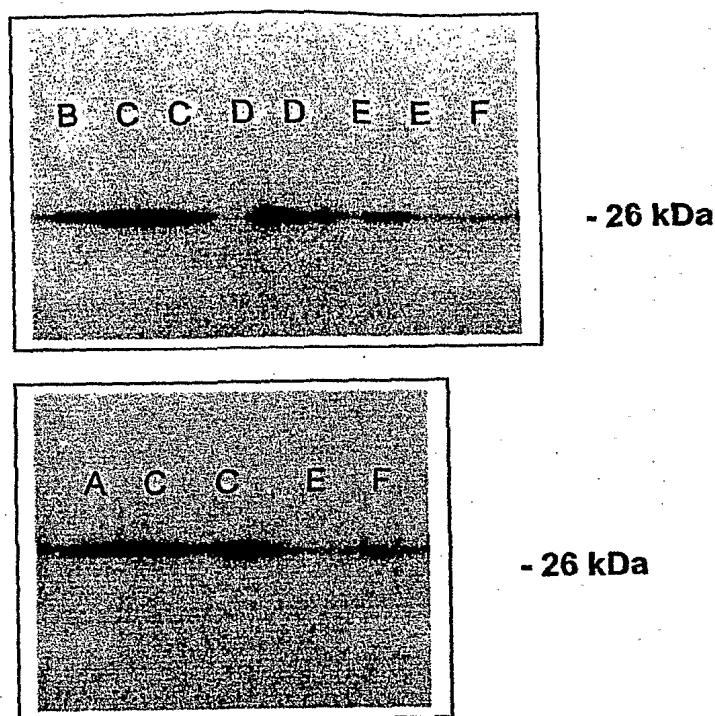
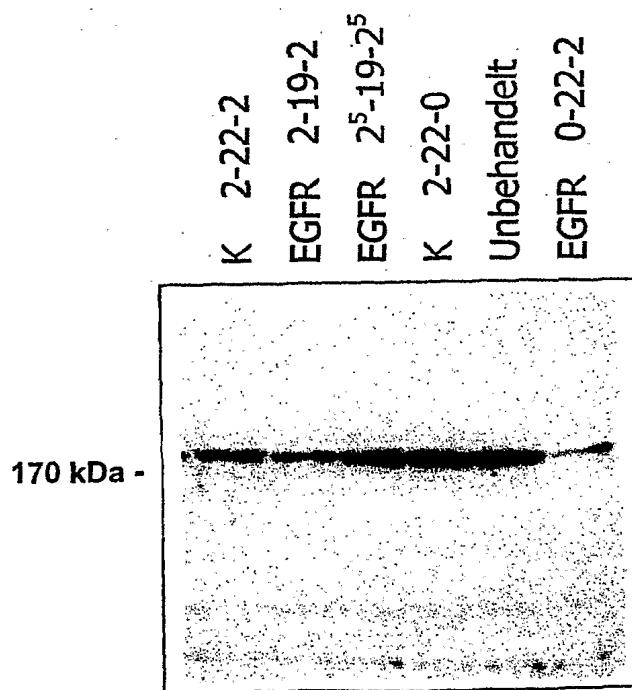


Fig. 20

14/20

**Fig. 21****Fig. 22**

15/20

**Fig. 23****Fig. 24**

16/20

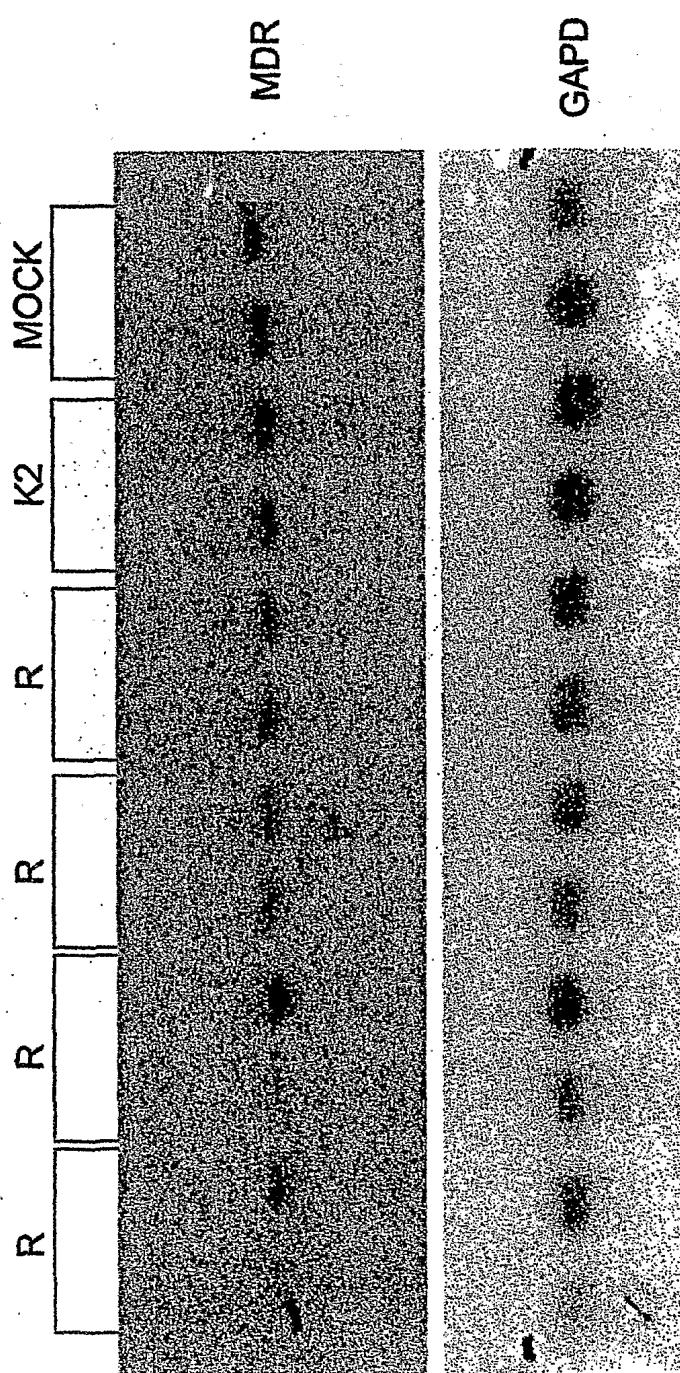
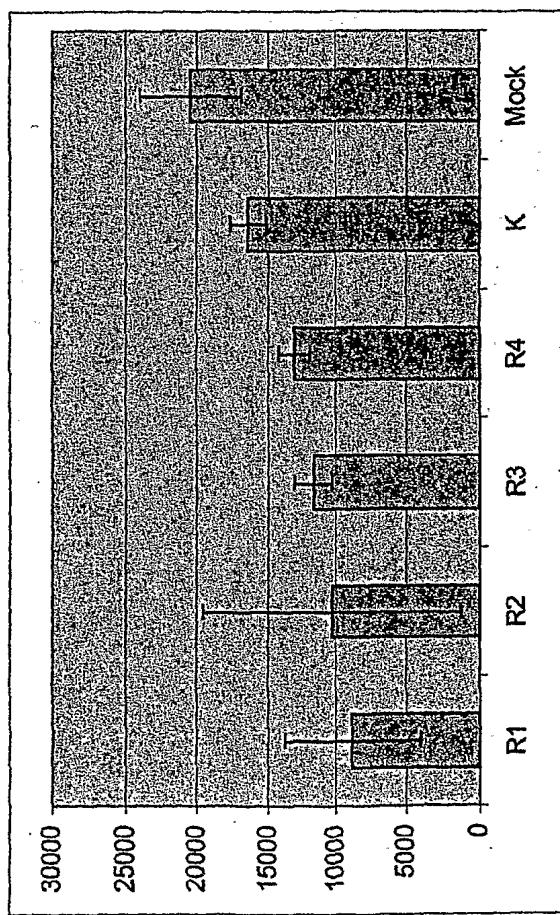


Fig. 25a

17/20

Fig. 25b



18/20

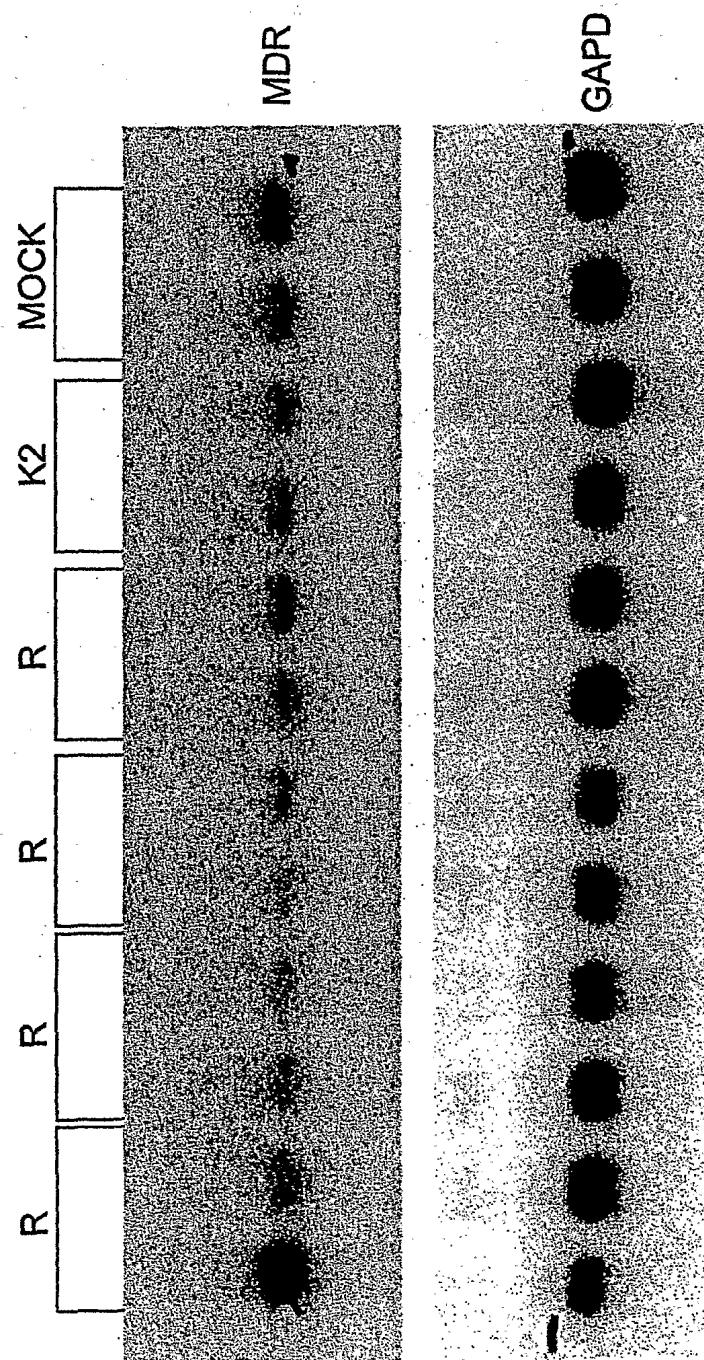


Fig. 26a

19/20

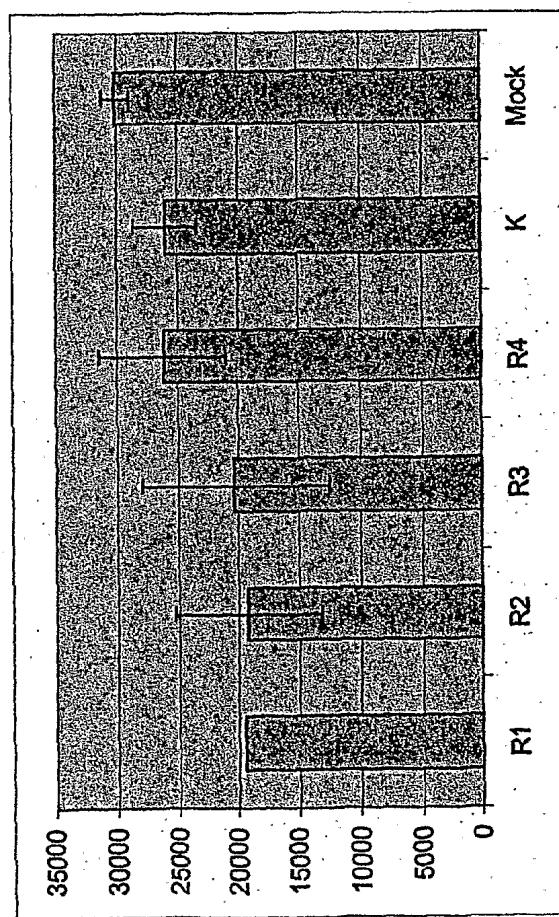


Fig. 26b

20/20

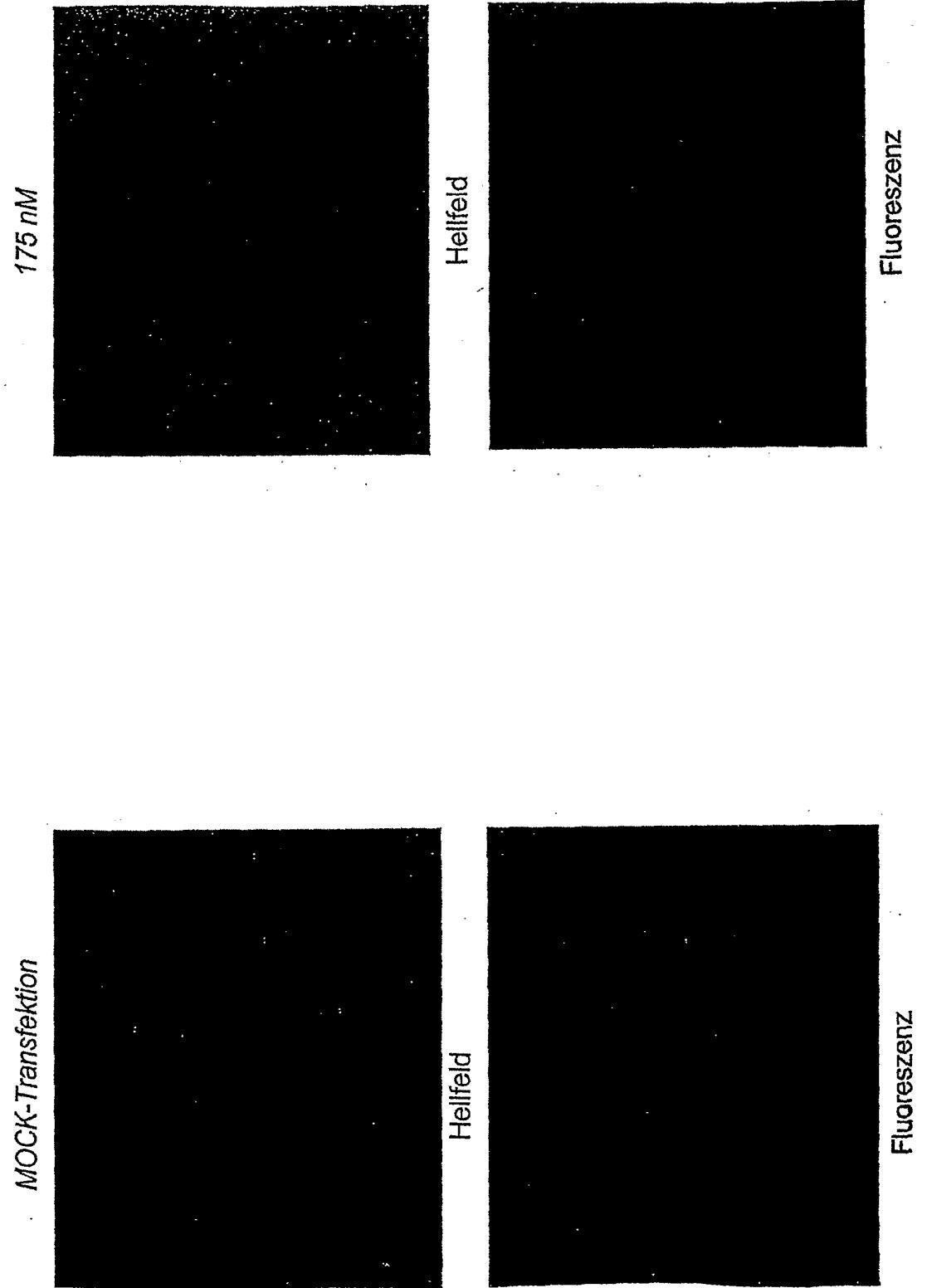


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>
<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30

<400> 1

atggagcggc gctggccccc ggggctaggg ctggtgctgc tgctctgcgc cccgctgccc 60
ccggggggcgc gcgccaagga agttactctg atggacacaaa gcaaggcaca gggagagctg 120

ggctggctgc tggatcccccaaaaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180

35

acacccctct acatgtacca ggactgccc atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 240

cttcgctcca attggatcta ccgcggggag gaggcttccc gcgtccacgt ggagctgcag 300

ttcacccgtgc gggactgcaa gagttccct gggggagccg ggcctctggg ctgcaaggag 360

accttcaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420

ttgttccaga aggttaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agaccttgcg 480

40

tctggctccg tgaagctgaa tgtggagcgc tgctctctgg gccgcctgac ccgcgtggc 540

tcttaccccg ctttccacaa cccgggtgcc tgtgtggccc tgggtgtctgt cgggttattc 600

taccagcgct gtccctgagac cctgaatggc ttggcccaat tcccaagacac ttcgtctggc 660

cccgctgggt tggtggaaat ggcgggcacc tgcttgcccc acgcgcgggc cagccccagg 720

ccctcagggt caccggcgt gcactgcgc cctgtatggcg atgtggctgtt gcctgttagga 780

cggtgcact gtgagccctgg ctatgaggaa ggtggcagtg gcgaagcatg tttgcctgc 840

45

cctagcggct cctacccggat ggacatggac acacccattt gtctcacgtg ccccccagcag 900

agcactgtg agtctgaggg ggccaccatc tttttttttt agagcggcca ttacagagct 960

cccggggagg gccccccaggat ggcatgcaca gttttttttt cggcccccccg aaacctgagc 1020

ttctctgcct cagggactca gttttttttt cttttttttt ccccaaggatc tacgggggg 1080

cgccaggatg tcagatacag tttttttttt tttttttttt agggcacatc acaggacggg 1140

50

ggccctgtcc agccctgtgg gttttttttt cttttttttt cttttttttt ggcgcctacc 1200

acacctgcag tgcattgtcaa tttttttttt cttttttttt actacacattt taatgtggaa 1260

gccccaaatg gagggttcagg gttttttttt cttttttttt ccagcacctc agtcagatc 1320

agcatggggc atgcagatgc actgttcaggc tttttttttt gactgggtttt gaaagaaccg 1380

aggcaactag agtgcacccgt gttttttttt cttttttttt gttttttttt gaacctgacc 1440

55

tatgagctgc acgtgtcgtaa cttttttttt cttttttttt agatggttt agaaccagg 1500

gtcttgctga cagagctgca cttttttttt cttttttttt tcagagtcgg aatgctgacc 1560

ccactgggtc ctggcccttt cttttttttt cttttttttt ggaccagccc accagtgtcc 1620

agggggctgtca ctggaggaga gttttttttt cttttttttt ggctgtctgt tggtgccagcc 1680

ttgtctgtttt ggattctcgat tttttttttt aggagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740

60

cacgtgaccg cggccaccatc gttttttttt cttttttttt gtgtgtttt cttatgtgg 1800

acctccaggc atacgaggac cttttttttt cttttttttt cttttttttt aggctggctt 1860

aattttccctt cccggggagct tttttttttt tttttttttt tggacactgtt cataggagaa 1920

ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcg ggaagaagga ggtgccggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagg cggtcacaca gagaagcagc gagtggactt ctcggcgag 2100
 gccggcatca tggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 5 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 cttcgggaga agatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tggcatgtc gcggggcattc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgaccc ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggctgc aagggtctg actttggct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgttgg 2460
 10 accgccccgg aggccatttc ctaccgaaag ttcacctcg ccagcgtacgt gtggagctt 2520
 ggcattgtc tggggaggt gatgacctat ggccggcgtc cctactggga ttgttcaac 2580
 cacgagggtca taaaagccat caatgtggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccggcatct accagtcat gatgcgtgc tggcagcagg agcgtgcccc ccgccccaaag 2700
 15 ttgcgtgaca tgcgtcagcat cctggacaag ctcattcggt cccctgactc cctcaagacc 2760
 ctggctgact ttgacccccc cgtgtctatc cggctccca gcacgagcgg ctcggagggg 2820
 gtgcccttcc gcacgggtgc cgagtgctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaagggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggtgcg gtcggccggc caccagaagc gcatgccta cagcctgctg 3000
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042
 20

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233

30 <400> 3
 atggattgtc agctctccat ctccttcattt ctcagctgtc ctgttctcg cagcttcggg 60
 gaaactgattc cgacgcattc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 35 gagctggct ggtatcttta tccatcacat ggggtggaaag agatcagtgg tgtggatgaa 180
 cattacacac ccatcaggac ttaccagggtc tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccaagaaac tcaagtcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttcaacttac gagactgcaa tagatttcca ttggtttttag gaacttgc当地 ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgcgtatgtat catggggta aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattt acaccatttc agctgtatgaa agtttcaactc aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gttagtccctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgggtt gccttgggtt ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgc当地 ttacagtgaa gaatctggct atgtttccag acacgggtacc catggactcc 660
 cagttccctgg tggagggttag agggcttctgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcccca 720
 aggatgtact gcagttacaga aggc当地atgg cttgtacccca ttggcaagtg ttcctgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgc gaccagggtt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgcttaatgc ccccttcaca gtttactca ggaagatgg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccggggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgc当地 gacccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatataaa cgagacctca 1020
 50 gtttctgg actggaggttt gcccctggac acaggaggcc ggaagatgt taccttcaac 1080
 atcatatgtt aaaaatgtgg gtggatata aaacagtgtg agccatgc当地 cccaaatgtc 1140
 cgcttccctcc ctcgacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc当地 agaccttctg 1200
 gcacatacta actacaccctt tgagattgtat gccc当地atgt ggggtgc当地 gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgc当地 ggtcagc当地tca acaactaatc aggctgctcc atcaccctgc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacccatc aatagcatct ctttgc当地tgc gcaagaaacct 1380
 55 gaacatccctt atgggatcat attggactac gaggtcaat actatgaaaaa gcaggaaacaa 1440
 gaaacaagtt ataccattctt gaggggcaaga ggcacaaatg ttaccatc当地 tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgattt ccaatccga gccc当地acag ccgtggata tgggacaaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtccca gactcttctt ccatctctgg taaaagtagc 1620
 60 caagtggtca tgc当地tgc当地tca ttccaggc当地 gtagcaat当地 ttctc当地tca tgggtc当地tcatc 1680
 tatgtttga ttgggagggtt ctgtgctat aagtcaaaac atggggcaga taaaaaaaaga 1740
 cttcattttgc gcaatggc当地 tttaaaactt ccagggtctca ggacttatgt tgacccacat 1800
 acatatgaag accctaccctt agctgttcat gagtttgc当地 aggaatttgc当地 tgccaccaac 1860

	atatccattt	ataaaaggtt	tggagcaggt	gaattttggag	aggtgtgcag	tggtcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaaggcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcattt	gacttggagg	agttgttacc	aaaagttaagc	cagtttatgtat	tgtcacagaa	2100
5	tacatggaga	atggttcctt	ggatagttt	ctacgttaaac	acgtatgc	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcatctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgtcg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgt	2280
	aaggttctg	atttcggact	ttcgcgtgc	ctggaggatg	acccagaagc	tgcttatacata	2340
10	acaagaggag	ggaagatccc	aatcagggtt	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggaggat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaaat	caggatgtaa	ttaaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccatt	ggactgccc	gctgccttgc	atcagctgtat	gctggactgc	2580
15	tggcagaaag	acaggaacaa	cagacc	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	tttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccccatcaac	2700
	tttctcttgc	accaaaggaa	tgtggatatc	tctaccttcc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatgggtgtt	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagattt	cacagatgac	atgaaaaagg	ttgggtgtcac	cgtgggttggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaacccagc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggctcagag	ggtgttatatt	120
	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttccgg	gcgtcatggg	gacttgc	180
35	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagttt	tcaaaaattga	caccattgct	gctgtatgaga	gcttcacccaa	agtggacat	300
	ggtgacagaa	tcatgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggttttacc	tggctttca	ggatgtgggg	gcctgcac	ccctgggtatc	agtccgtgt	420
	ttctataaaaa	agtgtccact	cacagtccgc	aatctggccc	agtttcctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgttccctt	ggtggaaagt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaaatgt	ctgtggggca	gatgggtat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgcctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaagcttgc	caaaatttgg	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgcac	tgtgccaagt	gcccacccca	cagctactt	720
45	gtctggaaag	gagccac	gtgcac	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacat	780
	gctgcctcta	tgcctgcac	cg	tctgctcccc	tgaacttgc	ttcaaattgt	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacaggtgg	ccgcccaggac	900
	atttcctata	atgtggat	caagaaatgt	ggagctgggt	accccagcaa	gtgcccac	960
	tgtggaaagt	gggtccacta	cacccacag	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atca	tccatgtca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggtctgt	aatggagtg	1080
50	tccaaatata	accctaa	agaccaatca	gttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcacatcat	ccattgttt	gg	aaagaagtca	caagatacag	tgtggact	1200
	gcttggctgg	aaccatcg	cccaatggg	gtaatcttgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatggcg	aagctatcg	atagttcg	cagctgc	gaacacat	1320
55	atcaaaggcc	tgaaccctt	cacttctat	gtttccac	tgcgaccc	gacacgacgt	1380
	ggctatggag	acttcagt	gccc	ttggag	ttccacca	ttcccggatc	1440
	attggagat	gggtcaact	cacagt	ttggctct	tctcgggc	tgtgggtgt	1500
	gtggtaattc	tcattgcag	tttgc	atgcggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacattt	aatcaaggt	taagaacata	tgtggacccc	1620
60	tttacgtac	aagatccaa	cca	cgagat	ccaaagaaat	tgacgc	1680
	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggagtt	gttgcattt	gtgaggtat	cagtggcg	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctggat	1800
	acagaca	agaggagaga	cttccgt	gaggcc	tcatggaca	gtttgaccat	1860

ccgaacatca ttcacttgga aggcggtggc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920
 gagtacatgg agaatggctc cttggatgca ttcctcagga aaaatgatgg cagattaca 1980
 gtcattcagc tggtgggcat gttcggtggc attgggtctg ggtgaaatgta tttatctgat 2040
 5 atgagctatg tgcattcgta tctggccgca cggAACATCC tggtaacag caacttggc 2100
 tgcaaagtgt ctgatTTGG catgtcccgta gtgcttgagg atgatccgaa agcagctac 2160
 accaccaggc gtggcaagat tcctatccgg tggactgcgc cagaagaaat tgcctatcg 2220
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaaatcg ttatgtgggaa atgtatgtcg 2280
 10 tacggggaga ggccttattt ggtatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340
 ggctatcggt taccccccctcc aatggactgc cccattgcgc tccaccagct gatgctagac 2400
 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttggc agattgtcaa catgttggac 2460
 15 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacaggaa cggagagctc cagacctaac 2520
 actgccttgt tgatccaag ctccctgaa ttctctgtg tggatcgat gggcgattgg 2580
 ctccaggcca taaaatggaa ccggataaag gataacttca cagctgctgg ttataccaca 2640
 cttagaggctg tggtgcacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattggat cacagccatc 2700
 acgcaccaga ataagattt gaggcgtgtc caggcaatgc gaacccaaat gcagcagatg 2760
 cacggcagaa tggttcccgt ctga 2784

20 <210> 5
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> ephrin A7
 <310> XM004485

30 <400> 5
 atggtttttc aaactcggtt cccttcatgg attatTTTAT gctacatctg gctgctccgc 60
 tttgcacaca caggggaggc gcaggctgcg aaggaagtac tactgctgaa ttctaaagca 120
 caacaaacag agttggatgt gatTTCTCT ccacccaaat ggtggaaaga aattatgtgt 180
 ttggatgaga actataccccc gatacgaaca taccagggtt gccaagtcat ggagccaaac 240
 caaaacaact ggctgcggac taactggatt tccaaaggca atgcacaaag gatTTTTGTA 300
 35 gaattgaaat tcaccctgag ggattgttaac agtcttcctg ggttactggg aacttgcac 360
 gaaacattta atttgtacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420
 aacctctatg taaaataga caccattgtc gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480
 ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaaag 540
 ggattctatc ttgcctttca ggatgttaggg gcttgcatac ctgggtttc tgcataatgt 600
 tactacaaga agtgcgtggc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtact 660
 40 ggttcagaat ttgcctttt agtgcgggtt cgaggacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720
 gaagcggaaa acggcccccac gatgcactgc agtgcagaag gagaatgggtt agtgcacccatt 780
 ggaaaatgtt tctgcacaaac aggttaccac caaaaaggag acatgttgc accctgtggc 840
 cgtgggttct acaagtcttc ctctcaatg ttctcgtgtc tctgtgtcc aactcacaatg 900
 ttttctgata aagaaggctc ctccagatgt gaatgtgaaat gatggatata cagggttccca 960
 45 tctgaccac catacgttgc atgcacaaagg ctccatctg caccacagaa cctcatttc 1020
 aacatcaacc aaaccacagt aagttggaa tggagtcctc ctgcagacaa tggggaaaga 1080
 aacatgttgc cttacacaaat attgtttaaag cgggtcagtt gggagcaggc cgaatgtgtt 1140
 ccctgtgggaa gtaacattgg atacatgccc cagcagactg gattagagga taactatgtc 1200
 actgtcatgg actgtctggc ccacgctaat tatactttt aagttgaagc tgcataatgtt 1260
 50 gtttctgact taagccgatc ccagaggctc tttgtctgtc tcagttatcac cactggctaa 1320
 gcagctccct cgcaagtgtg tggagatgt aaggagagag tactgcacgc gatgtgtcgag 1380
 ctgggtttcc aggaaccaga gcatccaaat ggagtcatca cagaatatgt aatcaagtat 1440
 tacgagaaag atcaaaggaa acggacccat tcaacagttaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500
 tccattaaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgtt 1560
 55 gctggttatg gaaattacag tcccgactt gatgttgcata cactagagga agctacaggt 1620
 aaaatgtttt aagctacacgc tgcattccatgt gaacagaatc ctgttattat cattgctgt 1680
 gttgctgttag ctgggaccat cattttgggtt ttcattggctt ttggcttcat cattgggaga 1740
 aggcactgtg gtatagccaa agctgacccaa gaaggcgtat aagagcttta ctttcatttt 1800
 aaattttccag gcacccaaac ctacatgtac cttccaaaccc atgaggaccc aaatagagct 1860
 60 gtccatcaat tcgccaaggaa gcttagatgcc tccctgttta aaatttggcg tgcatttttt 1920
 gcaggagaat tcggtgaagt ctgcgtggc ctgttggaaat ttccaggaa aagagatgtt 1980
 gcagtagcca taaaaccctt gaaatgtgtt tacacagaaaa aacaaaggag agacttttt 2040

	tgtgaagcaa	gcacatcatggg	gcaggtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggtt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tggcaattt	acagtcatc	agtttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatggat	atgttcacag	ggaccttgc	2280
5	gtctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gttgttaaag	tgtcagattt	ttggctgtcc	2340
	cgagttataag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctggtgaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	caccgcgaac	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagaccta	ttggggacatg	2520
10	tcaaatacaag	atgttataaa	agcaatagaa	gaaggttatac	ttttaccaggc	accctatggac	2580
	tgccccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	caaaaatttg	aacagatagt	tggaaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactctt	2760
15	gatttcacta	cctttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcata	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997

20 <210> 6
<211> 3217
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

25 <300>
<302> ephrin A8
<310> XM001921

<400>	6	
30	ncbsncvwrb mdnctdrtrng nmstrctrst tammymsar chbmdrtnnc tdstrctrgrn 60 mstmmtanmy rmtsdhstr ycbardasna stagnbankg rahcsmdatv washtmantt 120 hdbrandnkb arggnbankh msanshahar tntanmycsm bmrnarnvdn tnhmsansha 180 hamrnaaccs snmvrslnmga tggcccccgc cggggccgc ctgccccctg cgctctgggt 240 cgtcacggcc gcggcggcg 290 cgtggacacg tcgaccatcc acggggactg gggctggctc acgtatccgg ctcatgggt 360 ggactccatc aacgagggtgg acgagtctt ccagccatc cacacgtacc aggtttgcaa 420 cgtcatgagc cccaaaccaga acaactggct ggcacgagc tgggtcccc gagacggcgc 480 ccggcgcgct tatgctgaga tcaagttac cctgcgcgac tgcaacagca tgcctgtgt 540 gctgggcacc tgcaaggaga cttcaacct ctactacctg gagtcggacc ggcacactggg 600 ggccagcaca caagaaagcc agttcctcaa aatcgacacc attgcggccg acgagagctt 660 cacaggtgcc gacctgggtg tgccggctc caagctcaac acggaggtgc gcagtgtggg 720 tcccctcagc aagcgcggct tctacctggc cttccaggac atagggtgcct gcctggccat 780 cctctctctc cgcatctact ataagaagtg ccctgccatg gtgcgaatc tggctgcctt 840 ctcgaggcca gtgacgggggg ccgactcgtc ctcaactggg gaggtgaggg gccagtgcgt 900 gcccactca gaggagcggg acacacccaa gatgtactgc agcgcggagg gcgagtggct 960 cgtgcccattc ggcaaatgcg tgcgcagtgc cggtacgag gagcggcggg atgcctgtgt 1020 ggcctgtgag ctgggttct acaagtgcgc ccttggggac cagctgtgt cccgctgccc 1080 tccccacagc cactccgcag ctccagccgc ccaagcctgc cactgtgacc tcaactacta 1140 ccgtgcagcc ctggacccgc cgtcctcagc ctgcacccgg ccacccctgg caccagtgaa 1200 cctgatctcc agtgtgaatg ggacatcagt gactctggag tgggcccctc ccctggaccc 1260 agggtggccgc agtgacatca cctacaatgc cgtgtgcgc cgctgcccct gggcaactgag 1320 ccgctgcgag gcatgtggga gcgccacccg ctttgcgc cagcagacaa gcctgggtca 1380 ggccagcccg ctggtgccca acctgctggc ccacatgaac tactccttct gatcgagggc 1440 cgtcaatggc gtgtccgacc cacgaaccag gcagccccgt tgagccccga gccccccgg gccgcgtgtgg tcaacatcac 1500 cagcgtctcg ctgtctggc gcaaggatcgcg ggtgatccgt caagagcggg cggggcagac 1560 gatcaagtac tacgagaagg caccagagcc accgtctccg cccaggtggt aggatccgtt gcatgtatcg 1620 ccgcacccca gcaggctgtg gaggccgcg gcatccatc tggagatatcg tggagatatcg 1680 ccggcccccg tatgacacca ggaccattgt ctggatctgc ctgacgctca tcaacggcc 1740 ggtgggtctt ctgtcctgc tcatctgcaa gaagaggac tgggctaca gcaaggccctt 1800 ccaggactcg gacgaggaga agatgcacta tcagaatggc caggcaccgg caccctgttctt 1860 cctgcctctg catcaccccc cgggaaaagct cccagagccccc cagttctatg cggaaacccca 1920 cgggaaaagct cccagagccccc cagttctatg cggaaacccca 1980 cgggaaaagct cccagagccccc cagttctatg cggaaacccca 2040	

cacctacgag gagccaggcc gggcgggccc cagttcact cgggagatcg aggccctctag 2100
 gatccacatc gagaaaatca tcggctctgg agactccggg gaagtctgct acgggaggct 2160
 gcgggtgcca gggcagcggg atgtccccgt gccatcaag gcccctaag cccgctacac 2220
 ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280
 5 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgatc ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
 gtacatggag aacggctctc tggacacatt cctgaggacc cacgacgggc agttcaccat 2400
 catcgacgtg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccggc atgcgttacc tctcagacat 2460
 gggctatgtc caccgagacc tggccgccccg caacgtccctg gttgacagca acctggctcg 2520
 caagggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gaccggatg ctgcctacac 2580
 10 caccacgggc gggaaagatcc ccattcgctg gacggcccca gaggccatcg cttcccgac 2640
 cttctccctg gccagcgcacg tggggagct cggcggtgtc atgtggggagg tgctggccta 2700
 tggggagcgg ccctactggaa acatgaccaa cccggatgtc atcagctctg tggaggagg 2760
 gtaccgcctg cccgcaccca tgggctgccc ccacggccctg caccagctca tgctcgactg 2820
 ttggcacaag gaccggggcgc agcgggcctcg cttctccctg attgtcagtg tcttcgatgc 2880
 15 gctcatccgc agccctgaga gtctcaggcc caccgcacca gtcagcaggt gcccacccccc 2940
 tgccttcgtc cggagctgct ttgacccctcg agggggcagc ggtggcgtg ggggcctcac 3000
 cgtgggggac tggctggact ccattccgcat gggccgggtac cgagaccact tcgctgcggg 3060
 cggataactcc tctctggca tggtgcatac catgaacgcc caggacgtgc gggccctggg 3120
 catcaccctc atggggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgcggggccca 3180
 20 gtcgaccagc acccaggggc cccgcggca cctctga 3217

<210> 7
 <211> 1497
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <308> U83508
 30 <300>
 <302> angiopoietin 2
 <310> U83508

 35 <400> 7
 atgacagttt tccttcctt tgcttcctc gctgccatc tgactcacat aggggtgcagc 60
 aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
 tggcctaca ctttattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
 cagtacaaca caaacgctct gcagagagat gtcacacacg tggacccga tttctcttc 240
 40 cagaaacttc aacatctggaa acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gaaaaactt 300
 gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtctg gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
 cagaaccaca cggctaccat gctggagata gaaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
 cagaccagaa agctgacaga tggtgagacc caggtactaa atcaaacttc tcgactttag 480
 atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
 45 acaaatacgaa tcttgaagat ccatgaaaaa acagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
 atggaaggaa aacacaaggaa agagttggac accttaaagg aagaaaaaga gaaccttcaa 660
 ggcttggta ctcgtcaaaat atataatac caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
 accaccaaca acagtgcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtccacaac 780
 cttgtcaatc tttgcactaa agaagggttt ttactaagg gggaaaaag agaggaagag 840
 50 aaaccattha gagactgtgc agatgttatata caagctgggt ttaataaaaag tggaatctac 900
 actatttata ttaataatata gccagaaccc aaaaagggtt tttgcaatata ggtatgtcaat 960
 gggggaggtt ggactgtat acaacatcgta gaagatggaa gtcttagattt ccaaagaggc 1020
 tggaaaggat ataaaaatggg tttggaaat ccctccgggt aatattggct ggggaatgag 1080
 55 tttatttttc ccattaccat tcagaggcag tacatgtctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
 gaagggaaacc gagcctattc acagtatgac agattccacata tagggaaatga aaagcaaaac 1200
 tataagggtt attttttttgc acatgttttttgc aatattggctt aatggactgg 1260
 cacggtgctg atttcagcac taaagatgtc gataatgaca actgtatgtg cttgtggcc 1320
 ctcatgtttaa caggaggatg gtgggttgc gttgtggcc cttccaaatct aatggaaatg 1380
 ttctataactg cgggacaaaaa ccatggaaaaa ctgaatggaa taaagtggca ctacttcaaa 1440
 60 gggcccaaggta actccttacg ttccacaact atgatgattt gacccctttaga ttttttga 1497

```

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens
5
<300>
<310> XM001924

<300>
10 <302> Tie1

<400> 8
atggctggc ggggtcccccc tttcttgctc cccatcctct tcttggcttc tcatgtgggc 60
gcggcggtgg acctgacgct gctggccaaac ctgcggctca cggacccccc gcgcttcttc 120
15 ctgacttgcg tggctggggg ggcgcggggg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
ctgtgtctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcacccccc cggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgcacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcggt 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgtggg ggcgcggcga cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
aacagccctg gagcccaccc gcttcagac aaggtcacac acactgtgaa caaagggtgac 420
20 accgctgtac tttctgcacg tggcacaag gagaaggcaga cagacgtat cttggaaagagc 480
aacggatccct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggtggcg gttcctgtct 540
cagctcccaa atgtcagcc accatcgacg ggcacatctaca gtgcactta cttggaaagcc 600
agccccctgg gcaagcgcctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tggcgctgg 660
ggggcaggct gtaccaagga gtgcggcagggt tgcctacatg gaggtgtctg ccacgaccat 720
25 gacggcgaat gtgtatgccc ccctggcttc actggcaccc gctgtgaaca ggcctgcaga 780
gaggggcgtt ttggcagag ctggcaggag cagtggccag gcatatcagg ctgcggggc 840
etcacctctt gcccattccaga cccctatggc tgcttctgtt gatctggctg gagagggaaagc 900
cagtgcacaa aagcttgc tgcctggcat tttggggctg attggcact ccagtgcac 960
tgcacaaatg gtggcacttg tgaccggttc agtggttgtg tctggccctc tgggtggcat 1020
30 ggagtgcact gtgagaagtc agacccgatc ccccaagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcaggaa cccctccccc 1140
gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctctgtc caccaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagcttag ttgcagggtgc cccgcttggg tttggggac 1260
35 agtgggttct gggagtgccg tgggtccaca tctggcggcc aagacagccg ggcgttcaag 1320
gtcaatgtga aagtgccttc cgtgccttc gtcgcaccc ggcctctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctggctcg ttctctggg atggacccat ctccactgtc 1440
cgccctgcact accggccccc ggacagtacc atggactgtt cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaaacctgagg ccaaagacag gatacgtgt tcgtgtgcag 1560
40 ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctggggc ctccacccct catgaccacaca 1620
gactgtctcg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggtt ggcacatgtgga aggactgac 1680
cggctgcag ttagctggc cttgccttc gtgcggggc cactgggtggg cgacggtttc 1740
ctgctgcgcc tggggacgg gacacggggg caggagcgc gggagaacgt ctcatcccc 1800
caggccgcga ctgccttcct gacgggactc acgcctggca cccactacca gctggatgtg 1860
cagcttacc actgcacccct cttggggccct ctgcacacatc gtttctggcc 1920
45 cccagtgccc ctccagccccc cgcacaccc cacgcggccagg ccctctcaga ctcccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcaccctt ggaggctctg cttggggccaa tatccaagta ctttggggag 2040
gtgcagggtgg ctgggggtgc aggagacccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaaggaccca tcatccgtgg cctcaacggc agcacgcgtt acctcttcgg catgcgggccc 2160
agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaaag agtccacccctt gggcaacggg 2220
50 ctgcaggctg agggcccaactt ccaagagagc cgggcagctg aagagggctt ggatcagcag 2280
ctgatcttcgg cgggtggggg ctccgtgtct gccacctggc tcaccatctt ggctggccctt 2340
ttaaccctgg tggctgtcccg cagaagctgc ctgcacatggc gacgcacccctt cacctaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcaagctcag ggaccttgcactt accttaccgg 2460
55 cggccaaaac tgcaagcccgaa gcccctgagc taccctgtgc tagagtggga ggcacatcacc 2520
tttggggacc tcatcgggga ggggaacttc ggcgcgggtca tccggggccat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaag agtacgtgcctc tgaaaatgac 2640
catcgtact ttgcgggaga actggaaaggctt ctgtgcacat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacccctcc tggggccctg taagaaccga ggttacttgc atatcgctat tgaatatgccc 2760
ccctacggga acctgtctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgacccagct 2820
60 tttgtctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcacgtgtc ggcgttgc 2880
agtatgtgggg ccaatggcat gcagtagctg agtgagaaagc agttcatcca cagggacccctg 2940
gctggccggaa atgtgctgggtt cggagagaac ctggccctcca agattgcaga cttcggccctt 3000

```

tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
 gtccttctt gggagatagt gaggccttggc ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 5 gagctctatg aaaagctgcc ccaggcgtac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgctg tcagtgtctgg cgggaccgtc cctatgagcg accccccctt 3300
 gcccagattg cgctacagct aggccgcattt ctggaagccca ggaaggccctt tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttt agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

<400> 9

20 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaactgtg 60
 gaaggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc cccatgagc ccatcaccat aggaagggac 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat cgcctggaa ttactcaaga tgtgaccaga 240
 25 gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tggtgcttat 300
 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttctt tcctaccaggc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatcttca aaaaaggattt gattaaagaa gaagatgcag tgatttacaa aaatggtcc 480
 ttcatccatt cagtgccttc gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 30 gctcagcccc aggtatgtgg agtgtactcg gccaggatata taggaggaaa cctcttcaacc 600
 tcggccttca ccaggctgtat agtccggaga tggtaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatcttctt gactgtcttg tatgaaacat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccttc ctgggtttat gggaaaggacg tggtaagagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaacatt gtaaagaaag gtgcagtggc caagaggat gcaagtctta tggttctgt 840
 35 ctcctgtacc cctatgggtg ttccctgtgcc acaggctgga agggctgca gtgcaatgaa 900
 gcatgccacc ctgggtttta cggggccagat tgtaagctt ggtcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gtcctcagtg 1020
 gagagagaag gcatacccgag gatgacccca aagatagtgg atttgcccaga tcataatagaa 1080
 gtaaacatgt gtaaattttaa tcccttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140
 40 gaagaaatga ccctgggtgaa gccggatggg acagtgtccc atccaaaaga ctttaaccat 1200
 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccggc tcctccccc tgactcagga 1260
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatggtgaaa aacggccctt caacattttt 1320
 gttaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaacgtga ttgacactgg acataaactt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac ttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctataca aaccctgtttaa tcactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactatatt ggaacctccgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggc 1560
 cgtcgtggag aggggtggggaa agggcatctt ggacctgtga gacgcttccac aacagcttct 1620
 atcggactcc ctcttccaaag aggtcttaat ctcttgcctt aaagtcagac cactctaaat 1680
 ttgaccttgc aacaatatttca tccaaagctcg agagatgact ttatgttga agtggagaga 1740
 50 aggtctgtgc aaaaaggatgaa tcagcagaat attaaaggatc caggcaactt gacttcggtg 1800
 ctacttaaca acttacatcc cagggagcag tacgtggtcc gagctagat caacaccaag 1860
 gcccagggggg aatggagtga agatctact gcttggaccc ttatgtgacat tcttccttct 1920
 caaccagaaaa acatcaagat ttccaaacatt acacactctt cggctgttat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttcttactatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040
 55 gaagaccagc acgttgtatgtt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 ggccttagagc ctgaaacagc ataccaggatc gacatttttgc cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaaccacag cttttctca tgaactgggtt accctccctt gatctcaagc accagcggac 2220
 ctcggaggggg ggaagatgtt gctttagtgc atccttggct ctgctggat gacctgcctg 2280
 actgtgtctgtt tggctttctt gatcatatttgc caatttgaaga gggcaaaatgt gcaaaaggaga 2340
 60 atggcccaag cttccaaaaa cgtgaggggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctcaggact 2400
 ctggccctttaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccca caatttaccc agtgcttgac 2460
 tggaaatgaca tcaaatttca agatgtgtt gggggaggccaa attttggccaa agttcttaag 2520
 gcgccatca agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaaatgaaat 2580

5	gcctccaaag atgatcacag	ggactttgca ggagaactgg	aagttctttg taaaacttgga	2640
	caccatccaa acatcatcaa	tctcttagga gcatgtgaac	atcgaggcta cttgtacctg	2700
	gccattgagt acgcgccccca	tggaaacctt ctggacttcc	ttcgcagag ccgtgtctg	2760
	gagacggacc cagcatttgc	cattgccaat agcaccgcgt	ccacactgtc ctcccagcag	2820
	ctccttcaactcgctggca	cgtggcccg ggcatggact	acttgagccaaaacagtt	2880
	atccacaggg atctggctgc	cagaaacatt ttagttggtg	aaaactatgt ggcaaaaata	2940
	gcagattttg gattgtcccg	aggtcaagag gtgtacgtga	aaaagacaat gggaaaggctc	3000
	ccagtgcgct ggtatggccat	cgagtcaactg aattacagtg	tgtacacaac caacagtgtat	3060
10	gtatggtcct atggtgtgtt	actatgggag attgttagct	taggaggcac accctactgc	3120
	gggatgactt gtgcagaact	ctacgagaag ctgccccagg	gctacagact ggagaaggccc	3180
	ctgaactgtg atgatgaggt	gtatgatcta atgagacaat	gctggcggga gaagccttat	3240
	gagaggccat cattgccccca	gatattggtg tccttaaaca	gaatgttaga ggagcggaaag	3300
	acctacgtga ataccacgct	ttatgagaag tttactttagt	caggaattga ctgttctgct	3360
15	gaagaagcgg cctag			3375
	<210> 10			
	<211> 2409			
20	<212> DNA			
	<213> Homo sapiens			
	<300>			
25	<300>			
	<302> beta5 integrin			
	<310> X53002			
	<400> 10			
30	ncbsncvwratgcccggggc	cccgccggccg ctgtacgcct	gcctcctggg gctctgcgcg	60
	ctcctgcccc ggctcgagg	tctcaacata tgcactagtg	gaagtgcacactcatgtgaa	120
	aatgtctgc taatccaccc	aaaatgtgcc tggtgctcca	aaggaggactt cggaaaggccca	180
	cggccatca cctctcggtg	tgatctgagg gcaaaccttgc	tcaaaaaatgg ctgtggaggt	240
	gagatagaga gcccagccag	cagcttccat gtcctgagga	gcctgcggcc cagcagcaag	300
	ggttccgggt ctgcaggctg	ggacgtcatt cagatgacac	cacaggagat tgccgtgaaac	360
35	ctccggccgg gtgacaagac	caccttccag ctacaggttc	gccaggtgga ggactatctc	420
	gtggacctgt actacctgtat	ggaccttcc ctgtccatga	aggatgactt ggacaatattc	480
	cggagcctgg gcaccaaact	cgcggaggag atgaggaagc	taccaggcaa cttccgggttg	540
	ggatttgggt cttttgttga	taaggacatc ttcctttct	ctacacggc accgaggat	600
	cagaccaatc cgtcatttgg	ttacaagtt tttccaaatt	gcgtcccttc cttgggttc	660
40	cgccatctgc tgctctcac	agacagagt gacagttca	atgaggaagt tcggaaacag	720
	agggtgtccc ggaaccgaga	tgcctctgag gggggcttgc	atgcagtact ccaggcagcc	780
	gtctgcaagg agaagattgg	ctggcgaaag gatgcactgc	atttgtgtgt gttcacaaca	840
	gatgatgtgc cccacatcgc	attggatgga aaattgggag	gcctggtgca gccacacgat	900
45	ggccagtgcc acctgaacga	ggccaaacgg tacacagcat	ccaaccagat ggactatcca	960
	tcccttgccct tgcttggaga	gaaattggca gagaacaaca	tcaacctcat cttgcagtg	1020
	acaaaaaacc attatatgtct	gtacaagaat tttacagccc	tgataacctgg aacaacgggt	1080
	gagatttttag atggagactc	caaaaatatt attcaactga	ttattaatgc atacaatagt	1140
	atccggctca aagtggagtt	gtcagtcctgg gatcagcctg	aggatcttaa tctcttcctt	1200
50	actgctacct gccaagatgg	ggtatccat cctggtcaga	ggaagtgtga gggctctgaag	1260
	attggggaca cggcatctt	tgaagtatca ttggaggccc	gaagctgtcc cagcagacac	1320
	acggagcatg tggccctt	ggggccgggt ggttccggg	acaggctggaa ggtgggggtc	1380
	acctacaaact gcacgtgcgg	ctgcagcggt gggctggaaac	cggtgcacac caggtgcacac	1440
	gggagcggga cctatgtctg	cggccctgtgt gagtgcagcc	ccggcttaccc gggcaccagg	1500
55	tgcgtggcc aggtggggaa	gaaccagagc gtgttaccaga	acctgtgcgg ggagggcagag	1560
	ggcaagccac tggcagcggt	ggtggggac tgcaatgc	accagtgtcc ctgttccatgt	1620
	agcgagtttgc acaagatcta	tggcccttc tggagtgcc	acaacttctc ctgtgcacagg	1680
	aacaaggggag tcctctgtctc	aggccatggc gagtgtcact	gcccccaatg caagtgcacat	1740
	gcaggttaca tcggggacaa	ctgttaactgc tcgacagaca	tcagcacatg cccggccaga	1800
	gatggccaga tctgcagcga	gcgtggcaca tgcctctgtg	ggcagtgcctc atgcacggag	1860
60	ccgggggcct ttggggagat	gtgtgagaag tgccccaccc	gccccgatgc atgcagcacc	1920
	aagagagatt gctgcaggt	cctgctgtc cactctggga	aacctgacaa ccagacactgc	1980
	cacagcctat gcagggatga	ggtgatcaca tgggtggaca	ccatcqgtqaa agatqaccaq	2040

gagggctgtgc tatgtttcta caaaaaccgcc aaggactgct tcattatgtt cacctatgtg 2100
 gagctccccca gtgggaagtc caacctgacc gtcctcagg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tcctccttgc tgggcttgca 2220
 5 ctccctggcta tctggaaagct gcttgcacc atccacgacc ggagggagtt tgcaaagttt 2280
 cagagcgagc gatccaggcc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaattccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

20 <400> 11
 atgcgagcgc ggccgcggcc cggccgctc tggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcgttg gcgttaggagg gcccacatc tgtaccacgc gaggtgttag ctccctgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtctctg atgaggccct gcctctggc 180
 tcacccctgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccgag tgagttagggc ccgagacta gaggacaggg ccctcagcga caagggctct 300
 25 ggagacagct cccaggtcac tcaagtcgt ccccgagagga ttgactccg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtagg aggattaccc tggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgtc tggagatcc ccagaacactg 480
 ggtaccaagc tggccacccca gatgcgaaag ctcaccagta acctgcggat tggcttcgg 540
 30 gcattttgtgg acaaggctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga gcccctcgaa 600
 aaccctgtct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattt tggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac cgcctcaat gaggaagtgaa agaaggcagag tgggtcacgg 720
 aaccgagatg ccccgagaggg tggcttgcat gccatcatgc aggctacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatgaa tgcatccac ttgctgggtt ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgcattt ttgcagtgc tgaaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgcgtc atcccaggaa ccacagttgg gttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgtgcattt atggaaaaat cctttctaaa 1140
 40 gtagagctgg aagtgcgtga ctcctgtcaa gagttgtctc tatttcctca tgccacctgc 1200
 ctcaacaatg aggtcatccc tggccctcaag tcttgcattgg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcatttgcggc caagggtgcga ggctgtccccc aggagaagga gaagtcctt 1320
 accataaagg ccgtgggctt caaggacagc ctgcattgcgc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tggccctgccc agggccaaagc tgaacctaatttgcatttgcgc gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagttgtt gggatgcggc ttgtggccctt ggtgtgcattt gatcccagg ttagtgccta 1500
 45 gaggaggact atccccccttc ccagcaggac gaatgcggcc cccggggagg tcagccgtc 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtt gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtaactg cgagttgtgac gacttctctt gtgtccgcata caagggggag 1680
 atgtgcttagt gccatggccca gtgcagctgtt gggactgccc tggacttgc tggtgactc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tggcagtttgc tgggctgctg 1800
 50 tgcagccggcc gggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtt gtatccagcc gggctccat 1860
 ggggacaccc tggagaagtg cccacctgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagttgtt agaagtttgc cggggagccc tacatgaccc aaaatacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agatttgatc agtggaaagag ctttgcatttgc tggcagtttgc tgactgtat 2040
 55 tgtacctata agaattgagga tgacttgcgtt gtcagattcc agtactatgtt agattctatgt 2100
 ggaaagtcca tcctgtatgtt ggtggaaagag ccagatgttgc ccaagggccc tgacatccctg 2160
 gtggcctgtc tctcgtgtt gggggccattt ctgcatttgc gccttgcgc cctgctcatc 2220
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg cttaaatttgc ggaagaacacg 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaaacaac ccactgtata aagaggccac gtctacccctc 2340
 accaatatca cgtaccgggg cactttaa 2367

60 <210> 12

<211> 3147
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> alpha v integrin
 <310> NM0022210

<400> 12

10	atggcttttc	cggcgccgcg	acggctgcgc	ctcggtcccc	gccccctccc	gcttcttctc	60
	tcgggactcc	tgtcacctc	gtgccgcgc	ttcaacctag	acgtggacag	tcctgccgag	120
	tactctggcc	ccgaggagaag	ttacttcggc	ttcgccgtgg	atttcttcgt	gcccagcgcg	180
	tcttcccgga	tgtttcttct	cgtggagct	cccaaagcaa	acaccaccca	gcctgggatt	240
	gtggaggag	ggcagggtcc	caaatgtgac	ttgtcttcta	ccgcgggtg	ccagccaatt	300
15	gaatttgcgt	caacaggcaa	tagagattat	gccaaggatg	atccattgga	atthaagtcc	360
	catcagtggt	ttggagcatc	tgtgagggtcg	aaacaggata	aaattttggc	ctgtgcccca	420
	ttgttaccatt	ggagaactga	gatgaaacag	gagcgagagc	ctgttggaa	atgctttctt	480
	caagatggaa	caaagactgt	tgagtatgct	ccatgttagat	cacaagatat	tgatgctgat	540
	ggacaggat	tttgtcaagg	aggattcagc	attgatttta	ctaaagctga	cagagtactt	600
20	cttgggggtc	ctggtagctt	ttattggcaa	ggtcagctt	tttcggatca	agtggcagaa	660
	atcgatatcta	aatacgaccc	caatgtttac	agcatcaatg	ataataacca	attagcaact	720
	cggaactgcac	aagctatttt	tgatgacagc	tatttgggtt	attctgtggc	tgtcggagat	780
	ttcaatgggt	atggcataga	tgactttgtt	tcaggagttc	caagagcagc	aaggactttg	840
	ggaatggttt	atattttatg	tgggaagaac	atgtccctct	tatacaattt	tactggcgag	900
25	cagatggctg	catatttcgg	attttctgt	gctgccactg	acattaatgg	agatgattat	960
	gcagatgtgt	ttatttggac	acctcttcc	atggatcggt	gctctgtatgg	caaactccaa	1020
	gaggatggggc	aggtctcagt	gtctctacag	agagctttag	gagacttcca	gacgacaaag	1080
	ctgaatggat	ttgagggtctt	tgcacggttt	ggcagtgcctt	tagtccttt	gggagatctg	1140
	gaccaggatg	gtttcaatga	tatttcaattt	gctgctccat	atgggggtga	agataaaaaaa	1200
30	ggaatttgcgtt	atatcttcaa	tggaaagatca	acaggcttga	acgcagttcc	atctcaaattc	1260
	tttgaaggggc	agtgggctgc	tcgaagcatg	ccaccaagct	ttggcttattc	aatgaaagga	1320
	gccacagata	tagacaaaaaa	tggatatcca	gacttaattt	taggagcttt	ttgtgttagat	1380
	cgagctatct	tatacaggggc	cagaccagtt	atcactgtaa	atgttggctt	tgaagtgtac	1440
	cctagcattt	taaatcaaga	caataaaacc	tgctctactgc	ctggAACAGC	tctcaaagtt	1500
35	tcctgtttta	atgttagttt	ctgcttaaaag	gcagatggca	aaggagtact	tcccaggaaa	1560
	cttaatttcc	aggtggaaact	tctttggat	aaactcaagc	aaaaggggagc	aattcgacga	1620
	gcactgtttc	tctacagcag	gtccccaaatg	cactccaaga	acatgactat	ttcaaggggg	1680
	ggactgatgc	agtggtgagga	attgatagcg	tatctgcggg	atgaatctga	atttagagac	1740
	aaactcactc	caattactat	tttatggaa	tatcggttgg	attatagaac	agctgctgat	1800
40	acaacaggct	tgcaacccat	tcttaaccag	ttcacgcctg	ctaacatattt	tcgacaggct	1860
	cacatttctac	ttgactgtgg	tgaagacaat	gtctgttaac	ccaaagcttgc	agtttctgtt	1920
	gatagtgtat	aaaagaagat	ctatattggg	gtgacaaacc	ctctgcacatt	gattgttaag	1980
	gctcagaatc	aaggaaagg	tgcctacgaa	gctgagctca	tcgtttccat	tccactgcag	2040
	gctgatttca	tgggggttgc	ccgaaacata	gaaggccttgc	caagactttc	ctgtgcattt	2100
45	aagacagaaa	accaaactcg	ccagggtgg	tgtgacccctt	gaaacccaaat	gaaggcttgc	2160
	actcaactct	tagctggct	tcgtttcagt	gtgcaccaggc	agtcagagat	ggataacttct	2220
	gtgaaatttg	acttacaaat	ccaaagctca	aatctatttt	acaaagtaag	cccagttgtt	2280
	tctcacaat	ttgatcttgc	tgttttagct	gcagttgaga	taagaggagt	ctcgagtcct	2340
	gatcatatct	ttcttccat	tccaaacttgc	gagcacaagg	agaacccttgc	gactgaagaa	2400
50	gatgttgggc	cagttgttca	gcacatctat	gagctgagaa	acaatggctt	aagttcattt	2460
	agcaaggcaa	tgctccatct	tcagttggct	tacaaatata	ataataacac	tctgttgcatt	2520
	atccttcatt	atgatattgt	tggaccaatg	aactgcactt	cagatatgg	gatcaaccct	2580
	ttgagaattt	agatctcatc	tttgcacaca	actgaaaaga	atgacacgg	tgccggccaa	2640
	ggtggagcggg	accatctcat	cactaagcgg	gatcttgcct	tcagtgttgc	agatatttac	2700
55	actttgggtt	gtggagttgc	tcagtcttgc	aaagattgtt	gccaaatgttgc	gagatttagac	2760
	agaggaaaga	gtgcaatctt	gtacgtaaag	tcattactgt	ggactgagac	ttttatgtat	2820
	aaagaaaatc	agaatcattt	ctatttctct	aaatgcgttgc	tttcattttaa	tgtcatagag	2880
	tttccttata	agaatcttcc	aatttggat	atcaccatct	ccacatttgc	taccactaat	2940
	gtcacctggg	gcatttcagcc	agcgccttgc	cctgtgccttgc	tgtgggttgc	catttttagca	3000
60	gttcttagcag	gatttgggttgc	actggcttgc	ttggatatttgc	taatgttacag	gatggggctt	3060
	tttaaacggg	tccggccacc	tcaagaagaa	caagaaagg	agcagcttca	acctcatgaa	3120
	aatggtgaag	gaaacttcaga	aactttaa				3147

5 <210> 13
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 <310> AF000177

15 <400> 13
 atgaactata tgccctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaaa gcacttggtt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc ttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 ttagtgtcac atcagactgt ggagcgtatt catgtggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggcctac taggagaaat agacttggaa 240
 aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaagg 300
 gtggAACAGC agaccaagct ggaaggcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 ggtctttcca ttcctcgagc agatacttctt gatgagttact aa 402

20

25 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375

35 <400> 14
 atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgacg aggatgatga ggacttttag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt ccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 acaagggtgga cccgggaaga ggtgaaaaaa ctgaagaagc tgggtggaca gaatggaa 180
 gatgacttggaa aagtatttgc caattatctc cgaatcgaa cagatgtgca gtgcacac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300
 cagagagtga tagagcttgc acagaaatac gttccgaaac gttgttctgt tattgccaag 360
 cacttaaagg ggagaatttgg aaaacaatgtt agggagaggtt ggcataacca cttgaatcca 420
 gaagttttaa aacacccctt gacagaagag gaagacacaa ttattttacca ggcacacaa 480
 gaactgggaa acagatgggc agaaatcgaa aagctactgc ctggacgaaac tgataatgtc 540
 atcaagaacc actggaaattc tacaatgcgt cggaggtcg aacagggaaat ttatctgcag 600
 gagtcttcaa aagccggca gcccggatg gccacaaatc tccagaagaa cagtcatttgc 660
 atgggttttgc ctcaggctc gcctacagct caactccctc ccactggca gcccactgtt 720
 aacaacgactt attccttattt ccacattttt gaagcacaatc atgtctccatc tcatgttcca 780
 taccctgttag cgtttacatgtt aataatgtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacactt ataatgttgc agacccttgcg aaggaaaaatc gaataaaatggc attagaatttgc 900
 ctccataatgtt caacccggaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagctt accccgggttgc gacacggacc accattgcgc accacacccat acctcatggc 1020
 gacagtgcac ctgtttcttgc tttggggaaa caccacttca ctccatcttgc gccagcgat 1080
 cctggctccc tacctgaaga aagccctcg ccagcaaggt gcatgatctgt ccaccaggcc 1140
 accattctgg ataatgttgc gaaaccttgc gatatttgcg aaacacttca attttatagat 1200
 tctttcttgc acacttccatgc taaccatgttgc aactcagact tggaaatgtcc ttctttact 1260
 tccacccccc tcattggtca caaatttgcg tttacaacac catttcatgcg agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaaaaa tactgttttgc agaaccggatc ctatcaaaatgc gtcaatctt 1380
 55 gaaagcttc caagaacttcc tacaccatttca aacatgcac ttgcagctca agaaatataaa 1440
 tacggcccccc tgaagatgttgc acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctgttgc tgaatcttgc tttgttgcg agtttcaaga aatggacca 1560
 cccttactgttgc agaaaatcttgc acaaggatgttgc gatatttgcg ctgatcaatc agggaaacttc 1620
 ttctgttcac accactgggttgc aggggacatgttgc tgaataccctt aactgttgc gcaacccctc 1680
 60 cctgtgcgatc atgcacccgttgc tatttttaca agtgccttgc tttatggcacc agcatcgaa 1740
 gatgaagaca atgttcttgc aacatatttaca gtacctaaaaa acagttccctt ggcgagcccc 1800
 ttgcaggccctt ttagcagttgc ctggggacatc tttatggcacc agcatcgaa 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagccggac gctggtcatg 1920
tga 1923

```

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

15 <400> 15
gaccccccggag ctgtgctgct cgcggccgccc accggccgggc cccggccgtc cctggctccc 60
ctcctgcctc gagaaggggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccgggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagaggggagc gagcgggcgg cccgcttaggg tggaagagcc gggcgagcag 240
agctgcgtcg cgggcgtcct gggaaaggag atccggagcg aatagggggc ttgcgcctcg 300
20 gcccagccct cccgctgatc ccccagccag cggtccgcaa cccttgcgc atccacgaaa 360
ctttgccccat agcagcgggc gggcactttt cactggaaact tacaacaccc gagcaaggac 420
ggcactctcc cgacgcgggg aggctattct gcccatttgg ggacaacttcc ccgcgcgtgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga ttttttcgg 540
25 gtag

<210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctggggccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcg 60
cacaccgtct tctggAACAG ttcaaaatccc aagttccggg atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcca tggagcgtt catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc ggcccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgcgtcgaaa gttccagcgc ttcacacaccc tcaccctggg caaggagttc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgtgc 420
45 ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtccctcaggc ccatgtcaat 480
ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540
cacagtgtcg cccacgcct cttccaccc ttctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccggtga

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccc cgcacgccccc gctgctcccg ctgtgctcct tgctgttacc gctgcccggc 60
ccgccttcg cgcgccggca ggacgcggcc cgcgcacact cggaccgcta cggccgtctac 120
tggAACCGCA gcaaccccgag gttccacgc ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgccc cgcactatgg ggcgcgcgtg 240
60 ccgcggcccg agcgcattggc gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgccc 300
ttctgcgacc accgcgcaggc cggcttcaag cgtctggagtt gcaacggccc cggccgcggcc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaaqttt cagcttca cggcccttc cctggggatcc 420

```

gagttccggc ccggccacga gtattactac atctctgcca cgccctccaa tgctgtggac 480
cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagacccct gtacgaggct 540
cctgagccca ttttccaccag caataactcg ttagcagcc cggccggctg ccgcctcttc 600
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctggggttcct ag 642

5

<210> 18
<211> 717
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001787

15

<400> 18
atggccggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcggtc ccgtgccgt gctgccgtg 60
ctggcccaag gggccggagg ggcgtggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
20 atttactgccc cgcactacaa cagctcgggg gtggggcccg gggggggacc gggggccgg 240
ggcggggcag agcagttacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgc aaccggccgc acggcccgca cagccccatc 360
aagttctcggtt agaagttcca ggcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgccc 420
25 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
atgaagggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtcccccact 540
ctcccccaact tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgcttggaa ctttgaggga 600
gagaaccctc aggtgcccgg gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
cacctgcccc tggccgtggg catgccttc ttcttcatga cgttttggc ctccctag 717

30

<210> 19
<211> 606
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001784

40

<400> 19
atgcggctgc tgccctgtct gcgactgtc ctctggccg cgttcctcggtt ctccccctctg 60
cgcggggctt ccagcctcccg ccacgtatgc tactggaaact ccagtaaccc cagggtgtctt 120
cgaggagacg ccgtgggtgg aactggccctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
tacgaaggcc cagggcccccc tgagggcccccc gagacgtttg ctgttacat ggtggactgg 240
45 ccaggctatg agtccctgcca ggcagggggc ccccccggcct acaagcgctg ggtgtgtctcc 300
ctgccccttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc ctctccctc 360
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cgggtccac tccagagagt 420
tctggccact gtttggggctt ccaggtgtct gtctgtgtca aggagaggaa gtctgagtc 480
50 gcccattctg ttggggagcc tggagagat ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
cccagcccccc tctgtctctt gcttattactg ctgtttctgtca ttcttctgtct tctgcgaatt 600
ctgtga 606

55

<210> 20
<211> 687
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
60 <302> ephrin-A5
<310> NM001962

	<400> 20	atgttgcacg tggagatgtt gacgctggtg tttctggtgc tctggatgtg tggatgttgc 60
5	caggaccgg gctccaaggc ctcggccgac cgctacgctg tctactggaa cagcacaac 120	cggatattc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgtt tcaatgacta cctggatgtt 180
	ttctgccttc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgcctctac 240	atggtaact ttgatggcta cagtgccctgc gaccacactt ccaagggtt caagagatgg 300
10	gaatgttaacc ggcctcactc tccaaatggc cccgtgaagt tctctgaaaa attccagctc 360	ttcactccct ttctcttagg atttgaattc aggccaggccc gagaatattt ctacatctcc 420
	tctgcaatcc cagataatgg aagaagggtcc tgcctaaagc tcaaagtctt tgcgagacca 480	acaatatagtc gtatgaaaac tataggtgtt catgatcggtt tttcgatgt taacgacaaa 540
	gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccgc 600	ggcgagaacg cggcacaaac accaaggata cccagccccc ttttggcaat cctactgttc 660
	ctcctggcga tgctttgac attatacg 687	
15		
	<210> 21	
	<211> 2955	
	<212> DNA	
20	<213> Homo sapiens	
	<400> 21	
25	atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggtgc gatggaaagaa 60	acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggtt ggacggccaa tcctgcgtcc 120
	gggtggaaag aagtcagtgg ctacgatgaa aacctaaca ccatccgcac ctaccagggt 180	tgcaatgtct tcgagccaa ccagaacaat tggctgctca ccacccatcat caaccggcgg 240
30	ggggcccatc gcatctacac agagatgcgc ttcaactgtt gagaactgcag cagcctccct 300	aatgtccca gatccctgcaa ggagacctt aacttgtatt actatgagac tgactctgtc 360
	attgccacca agaagtcagc ttctgttctt gaggccccctt acctcaaaagt agacaccatt 420	gctgcagatg agagcttctc ccaggtggac ttggggggaa ggctgtgaa ggtaaacaca 480
35	gaagtcaagga gcttggggc tcttactcgg aatggttttt acctcgctt tcaggattat 540	ggagcctgtt tgcctcttctt ttctgtccgt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
	caaaattttt cagttttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctgtgtatt 660	gctcggggca catgcattcc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
40	aaacggggatg gggatggat ggtccattt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780	cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
	gctgaaggct gctcccactg cccctccaa acggcgcttcc ctgcagaggc gtctccatc 900	ttaccgagcg gactttgacc ctccagaatg ggcattgcact 960
45	tgcacctgtc ggaccggta agcgtcccat cagttccccg caatgttatac tccatgtca atgagacgtc catcattctg 1020	gagttggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgtatg tgacctacaa catcatctgc 1080
	aaaaagtgcc gggcagaccc cggagactgc tcccgcgttg acgacaatgt ggagttgtg 1140	cccaggcagg tggcctgac ggagtgcgc gtctccatca gcagcctgtg gcccacacc 1200
50	ccctacaccc ttgacatcca ggcattcaat ggagtctcca gcaagaggtcc ctccatcatg 1260	ccgcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagccgccc cctccaccgt ggagcagccc 1320
	caccaagtca gtgccactat gaggagcatc accttgcattt ggcacagagcc tgagttcaac 1380	aatggcatca tcctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
55	tcctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattt atggctgcg gcttggatg 1500	gtatatgtgg tacaggtgcg tgccgcact gttgctggc acggcaagtt cagtgcaag 1560
	atgtgcttcc agactctgac tgacgatgtat tacaagtcag agctgaggga gcagctgccc 1620	ctgattgtgt gctcgccagc ggcggggtc gtgtcgttg tgccttggta ggcattctct 1680
60	atcgctgtta gcaggaaacg ggcttatacg aaagaggctg tgcacagcga taagctccag 1740	cattacagca caggccgagg ctccccaggg atgaagatct acattgaccc ttctacttat 1800
	gaggatccca acgaagctgt cggggagttt gccaaggaga ttgatgtatc tttgtgaaa 1860	attgaagagg tcatcgaggc agggggattt ggagaagtgt acaaggggcg ttcgaaactg 1920
	ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagaccctga aggcagggtt ctcgagaaag 1980	cagcgtgggg acttctgtag tgaggcgacg atcatgggg agttcgacca tctaaatcatc 2040
	attcgcctgg aggtgtggg cacaagagt cggccgtca tgatcatcac agagttcatg 2100	gagaatgggtg cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
	cttgtggta tgctcagggg catcgctgt ggcgttcaagaatg acctggctga gatgaattat 2220	gtgcattggg acctggctgc taggaacatt ctggtcaaca gtaacctggt gtcgaaagggt 2280
	tccgactttg gcctctcccg ctacctccag gatgacaccc cagatcccac ctacaccagc 2340	tccttgggag ggaagatccc tttggatgtt acagctccag aggcacatgc ctaccgcaag 2400
	ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat qqatcgtaa tttttttttt catgtcattt 2460	

ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc ccccacccat ggactgtcca gctgtctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggAACAG ccggccccgg tttggggaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 5 atgatccgga acccggaAGG tctcaagact gtggcaacca tcaccggcgt gccttcccag 2700
 cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatggtcca gtacagggac agcttcctca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctggtca cccagatgac atcagaagac ctccctgagaa taggcatcac ttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 acggcaatgg catga 2955
 10
 <210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctgc cgccgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggt gcatcctcca 120
 20 tcaggggtggg aagaggtgag tggctacgt gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tggggatgg aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagtggctgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctccctg caaggagacc ttcaacctt attactatga ggctgactt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggt gacctgggtt gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgagggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc ctccaggac 540
 tatggcggct gcatgtccct catggcggtg cgtgtctt accgcaagtg ccccgccatc 600
 atccagaatg gcccatctt ccagggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660
 30 gctggccggg gcaagctgcat cggcaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 tgtaacgggg acggcgatgt gctggccgtt atcggggcgt gcatgtgaa agcaggcttc 780
 gagggcggtt agaatggcgc cgtctccgg ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggcc 900
 accaactgtg tctgcccgc tggctactac agagcagacc tggacccctt ggacatgccc 960
 tgcacaacca tcccctccgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gaccccttc 1020
 35 atgctggagt ggacccttc cggcgactcc ggaggccgag aggacctgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccgggtt ggctgcaccc gctgccccgg caatgtacag 1140
 tacgcaccac gccagctagg cctgaccggag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacacccagt acacccatcg gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260
 40 tcgcctctagt tcgcctctgtt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggcagtgcc 1320
 atcatgcattc agtgagccg caccgtggac agcattaccc tgcgtggc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gctgtatccct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gtcagtgag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagcccccacc aacacggtca ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtggggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560
 ggcaagatgt acttccacgac catgacagaa ggcgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 45 ttgccactca tcatcggtct ctggggcgtt ggcctggct tcctcattgc tgggttgcc 1680
 atcgccatcg tggtaacag acgggggtt gaggctgtctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagggtt ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcccttc 1800
 acctacgagg accccaaacga ggcagtgccg gagtttggca agggaaattga catctctgt 1860
 50 gtcaaaaattg agcagggtgtt cggagcaggg gagtttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920
 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtt gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccggggactt cctgagcgaa gcctccatca tggggcgtt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc acctggagggt tgcgtgacc aagagcacac ctgtgtatgtt catcaccgag 2100
 ttcatggaga atggctccctt ggactctttt ctccggcaaa acgatggca gttcacatc 2160
 atccagctgg tgggcatgtt tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 55 aactatgttc accgtgaccc ggctggccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctggctctc 2280
 aagggtgtgg accttgggtt ctcacgtttt cttagggacag atacctcaga ccccacatc 2340
 accagtggcc tggggggaaa gatcccccattt cgctggacag cccggaaagc catccagttac 2400
 cggaaaggta cctcgcccaag tggatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtt ggaggtgtatg 2460
 tcctatgggg agcggcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaatcaa tgccatttag 2520
 60 caggactatc ggctgcccacc gcccattggac tggccggagcg ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaaagttcg gccaaattgtt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctcttc ctctggcatc 2700

aacctgccgc tgctggaccg cacgatcccc gactacacca gcttaaacac ggtggacgag 2760
 tggctggagg ccatcaagat ggggcagtag aaggagagct tcgccaatgc cggcttcacc 2820
 tcctttgacg tcgtgtctca gatgatgatg gaggacattc tccgggttgg ggtcactttg 2880
 5 gctggccacc agaaaaaaaaat cctgaacagt atccaggtga tgcgggcga gatgaaccag 2940
 attcagtcgt tggagggcca gccactcgcc aggaggccac gggcacggg aagaaccaag 3000
 cggtgccagc cacgagacgt caccaagaaa acatgcaact caaacgacgg aaaaaaaaaag 3060
 ggaatggaa aaaagaaaaac agatccctggg agggggcggg aaatacagg aatattttt 3120
 aaagaggatt ctatataagga aagcaatgac tgttcttgcg gggataa 3168

10 <210> 23
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <400> 23
 atggccagag cccgcccccc gccgcccccc tcggccggcc cggggcttct gccgctgctc 60
 cctccgtgc tgctgctgcc gctgctgctg ctgccccccg gctggccggcc gctggaaagag 120
 accctcatgg acacaaaatg ggtAACATCT gagttggcgt ggacatctca tccagaaagt 180
 20 gggtgtggaaag aggtgagtgcc ctacgatgag gccatgaatc ccatccgcac ataccaggtg 240
 tgtaatgtgc gcgagtcaag ccagaacaac tggcttcgca cggggttcat ctggcggccg 300
 gatgtgcacg gggcttacgt ggagctcaag ttcactgtgc gtgactgca cagcatcccc 360
 aacatccccg gctctcgaa ggagaccttc aacctttct actacgaggg tgacagcgt 420
 gtggcctcag cctccctcccc cttctggatg gagaaccctt acgtgaaagt ggacaccatt 480
 25 gcaccccgatg agagcttctc gcggctggat gccggccgtg tcaacaccaa ggtgcgcagc 540
 tttgggcccc tttccaaggg tggcttctac ctggccttcc aggaccaggg cgcctgcatt 600
 tcgctcatct ccgtgcgcgc cttctacaag aagtgtgcatt ccacccaggc aggcttcgca 660
 ctctccccg agacccttcac tggggccggag cccacctcgc tggtcattgc tcctggcacc 720
 30 tgcaccccta acggcgtggaa ggtgtcggtg cactcaagc tctactgca cggcgatggg 780
 gagttggatgg tgctgtggg tgctgtcacc tggccaccc gccatgagcc agctgcaag 840
 gagtcccagt gggccccctg tccccctggg agtacaaagg cgaaggaggg agagggggcc 900
 tgccctccat gtcffffccaa cagccgtacc acctccccag ccgcacccat ctgcacccatgc 960
 cacaataact tctaccgtgc agactcggac tctgcggaca gtgcctgtac caccgtgcca 1020
 tctccacccccc gaggtgtgat ctccaatgtg aatgaaacct cactgatcct cgagtggagt 1080
 35 gagccccccggg acctgggtgt cgggatgac ctccctgtaca atgtcatctg caagaagtgc 1140
 catggggctg gaggggcctc agcctgtca cgctgtatg acaacgtggaa gtttgcct 1200
 cggcagctgg gcctgtcggaa gccccgggtc cacaccagcc atctgtggc ccacacgcgc 1260
 tacacctttg aggtgcaggc ggtcaacggt gtctggggca agaccctct gccgcctcgt 1320
 40 tatgcggccg tgaatatcac cacaaccatg gtcggccctt ctgaagtgcac cacactacgc 1380
 ctgcacacgca gtcaggcag cagccctacc ctatccctggg caccggcaga gggcccaac 1440
 ggagtcatcc tggactacga gatgaagtac tttgagaaga gcaaggccat cgcctccaca 1500
 gtgaccagcc agatgaactc cgtcagctg gacgggcttc ggcctgacgc cgcctatgtg 1560
 gtccagggtcc gtgccccgcac agtagctggc tatggcactg acagccgccc tgccgagtt 1620
 45 gagaccacaa gtgagagagg ctctggggcc cagcagctcc aggaggact tcccctcattc 1680
 gtgggctccg ctacagctgg gcttgccttc gtgggtggctg tcgtggcat cgctatcgtc 1740
 tgcctcagga agcagcgcaca cggctctgtat tcggagatca cggagaagct gcagcgtac 1800
 attgctctgt gaatggaggat ttatattgac ctttttacat acggggaccc taatggggct 1860
 gttcggggagt ttgccaaggaa gatcgcgtg tcctgcgtca agatcgagga ggtgatcgga 1920
 50 gctggggaaat ttggggaaat gtggccgtt cgtactggaaac agcctggccg ccgagagggtg 1980
 ttttggccca tcaagacgct gaagggtggc tacaccggaa ggcagccggc ggacttctta 2040
 agcgaggcct ccatcatggg tcagttgtat caccggaaata taatccggct cgagggcgtg 2100
 gtcacccaaa gtcggccagt tatgtatcctc actggatgtca tggaaaaactg cgccttggac 2160
 tccttcctcc ggctcaacga tggcgttcc acggatcatcc agctgggtgg catgtgcgg 2220
 ggcattgtcg cggcatgaa gtacccgtcc gagatgaaact atgtgcaccg cgacccgtt 2280
 55 gctcgcaaca tccttgcac cagcaacccgt gtctgcacaa tctcagactt tggccctctcc 2340
 cgcttcctgg aggtatgaccc ctccgtatcc acctacacca gttccctggg cgggaagatc 2400
 cccatccgct ggactgcccc agaggccata gcctatcgga agttcacttc tgcttagtgc 2460
 gtctggagct acggaaattgt catgtggag gtcatgagct atggagagcg accctactgg 2520
 gacatgagca accaggatgt catcaatgcc gtggagccgg attaccggct gccaccaccc 2580
 60 atggactgtc ccacagcact gcaccagctc atgctggact gctgggtgcg ggaccggAAC 2640
 ctcaggccca aattctccca gattgtcaat accctggaca agctcatccg caatgctgcc 2700
 agcctcaagg tcattgtccag cgctcgtct ggcattgtcac agccctccct ggaccgcacg 2760

gtcccagatt acacaacctt cacgacagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
 cggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcattt ttgacctggt ggcccagatg 2880
 acggcagaag acctgctccg tattgggtc accctggcg gccaccagaa gaagatcctg 2940
 agcagtatcc aggacatgctc gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtcga ggtctga 2997
 5

<210> 24
 <211> 2964
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens

<400> 24
 atggagctcc ggggtgctgct ctgctggct tcgttggccg cagctttgga agagaccctg 60
 ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
 15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gctgtgcgcac ctacgaagt 180
 tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacaggtt ggtcccacgg 240
 cggggcgcgg tccacgtgtc cgccacgctg cgcttccacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
 cctcgggctg ggcgctctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgtatgcg 360
 20 gacacggcca cggccctac gcccagctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
 gtggccgcgg agcatctcac cggaaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaaggtgaat 480
 gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
 cagggtgcct gcatggccct gctatccctg cacccttctt acaaaaagtg cggccagctg 600
 actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccgtggcc 660
 25 ggtagctgcg tggtggtatgc cgtcccccgc cctggcccca gcccagccct ctactgcgt 720
 gaggatggcc agtggggccg acagccggc acgggctgca gctgtgcctc ggggttcgag 780
 gcagctgagg ggaacaccaa gtggcggccg tggcccccagg gcacccatcaa gcccctgtca 840
 ggagaagggt cctgcccggc atgcccggc atagcccaat ctaacaccat tggatctgcc 900
 gtctgccagt gccgcgtcg ggacttccgg gcacgcacag acccccccggg tgcaccctgc 960
 30 accaccctc ctccggctcc gcccggcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
 ctggaatgga gtgccccccct ggagctctggt ggccgagagg acctcaccta cggccctccgc 1080
 tgccgggagt gccgacccgg aggctctgt gcccctcg ggggagacct gacttttgc 1140
 cccggccccc gggacctggg ggagccctgg gtgggtgggtc gagggctacg tccggacttc 1200
 acctataacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatctt ccttagccac gggggccctgc 1260
 ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggta ctcctgcagt gtctgacatc 1320
 35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagctt ggcctggcct gggctgttcc cggggcacc 1380
 agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcccgaa gggcccagc 1440
 agcgtgcggc tccctgaagac gtcagaaaaac cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggg 1500
 gccagctacc tggtgccagg acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggcc cttcggccag 1560
 gaacatcaca gccagaccca actggatgag agcggaggct ggcgggagca gctggccctg 1620
 40 attgcgggca cggcagtcgt ggggtggc tcgtgtccctgg tggtcattgt ggtcgagtt 1680
 ctctgcctca ggaagcagag caatggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
 tatctcatcg gacatggta taaggctcac atcggaccct tcacttata agacccta 1800
 gaggctgtgta gggaaatttgc aaaagagatc gatgtctct acgtcaagat tgaagaggta 1860
 attggtcgac gtgagttgg cgagggtgtc cggggccggc tcaaggcccc agggaaaga 1920
 45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag gttggctaca cggagcggca gcccgttgag 1980
 tttctgagcg aggcctccat catggccag ttcgagccacc ccaatatacat cccgcctggag 2040
 ggcgtggta ccaacagcat gcccgtcatg attctcacag agttcatgaa gaacggcgcc 2100
 ctggactcct tcctgcggc aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtggccatg 2160
 ctgcggggca tcgcctcggt catgcgtac cttggccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
 50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
 cttcccgat tcctggagga gaacttcc gatcccaccc acacggaccc cctgggagga 2340
 aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgccc 2400
 agtgtatgcct ggagttacgg gattgtgatg tgggagggtga tgcattttgg ggagaggccg 2460
 tactgggaca ttagcaatca ggacgtgatc aatgccattt aacaggacta cccgctgccc 2520
 55 cccggcccccag actgtcccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttgc gcagaaagac 2580
 cggaatgcgc gggcccgctt ccccccagggt gtcagcgcgg tggacaagat gatccggAAC 2640
 cccggccaggcc tcaaaatcgt gggccgggag aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700
 cagcggcaggcc ctcaactactc agctttggc tctgtggggc agtggcttcg ggccatcaaa 2760
 atgggaagat acgaagcccg ttgcgagcc gctggctttg gtccttcga gctggctcagc 2820
 60 cagatctcg ctgaggaccc gtcggaaatc ggagtcaactc tggggggaca ccagaagaaa 2880
 atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
 ggaggaccgg ccccgccagta ctga 2964

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> ephrin-B1
 <310> NM004429

15 <400> 25
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtggcg 60
 ctgtgcggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 aaccccaagt tcctgagtgga agagggtttt gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggc cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg acaggcgacg tgcctgttagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300
 tgcaataggc cagagcagga aatacgttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaaac 360
 tacatggcc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggaggggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgtct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggcccctgg tagtcggg 600
 tccctgggtg actctgtatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 25 ggtcaagt ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattt 720
 ttgcgcgtg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttccctgctca tcatcatctt cctgacggtc 780
 ctactactga agctacgcaaa gccgcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgcctc 840
 tcgctcaagta ccctggccaa tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccaac 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gcccccaacta tgagaagg 960
 30 agtggggact acgggcaccc tgcgtacatc gtccaaagaga tgccgccccca gagccggcg 1020
 aacatctact acaaggctcg a 1041

35 <210> 26
 <211> 1002
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
 agaactgcga tttccaaatc gatagttta gagcctatct attggaattt ctcgaactcc 120
 aaattttcac ctggacaagg actggacta tacccacaga taggagacaa attggatatt 180
 atttgccccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 45 gttgataaaag accaaggcaga cagatgcact attaagaagg aaaataaccc ttcctcaac 300
 tggccaaac cagaccaaga tatcaaattt accatcaagt ttcaagaattt cagccctaac 360
 ctctgggttc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 50 agacgtccag aactagaagg tggtacaaat ggaagaagg cgacaacaag tcccttgta 600
 aaaccaaattt caggttctag cacagacggc aacagcgcgg gacattcggtt gaacaacatc 660
 ctgggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcacatcat cttcatgtc 720
 atcatcatca cgctgggtgtt cctcttgctg aagtaccggg ggagacacag gaagcactcg 780
 55 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcaca caccacaacg cagcggcaac 840
 aacaacggct cagagcccaag tgacattatc atccccctaa ggactgcggaa cagcgtcttc 900
 tgccctact acgagaaggc tgcggcgcac tacgggcacc cgggttacat cgtccaggag 960
 atgccccccgc agagccggc gaacatttac tacaagggtct ga 1002

60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

5	atggggccccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
	gttttggggc tggtgtctgg gtcagcctg gagcctgtct actggaactc ggcgaataag 120
	aggttccagg cagagggtgg ttatgtctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
	ctctgcccccc gggcccgcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
	ctgtacctgg taggggtgtc tcagggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
	cttctcaact gtatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10	agccctaatt tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
	tcggatggga cccgggaggg cctggagac ctgcagggag gtgtgtgc aaccagaggc 480
	atgaagggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc cggaaaacct 540
	gtgtctgaaa tgccatgg aagagaccga ggggcagccc acagcttga gcctggaaag 600
15	gagaacctgc caggtgacc caccagcaat gcaacactccc ggggtgtga aggccccctg 660
	ccccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctttgctg 720
	ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggccaa gccttcggag 780
	agtcgcccacc ctggtctgg ctccctcggg aggggagggt ctctggccct ggggggttga 840
	gtggggatgg gacctcgggg ggctgagcct ggggagctag ggatagtctc gcgggggttgc 900
20	ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtggta ctatggcat 960
	cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
	tga 1023

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

35	atgcgcgcgc ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
	gtgctggcgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggccccc agggctggcg gctgggtcag 120
	cgcggggacc cggcggttt ccgcgcgtg gtggcccagt gcctgggtgt cgtccctgg 180
	gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgcctagg tgtctgcct gaaggagctg 240
	gtggcccgag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaacgtct ggccttcggc 300
40	ttcgcgtc tggacggggc cgcggggggc ccccccggg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
	agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt gggggtgtc 420
	ctgcgcgcgc tggcgacga cgtgctgggtt cacctgctgg cacgctgcgc gctctttgtg 480
	ctggtggtc ccaagctgcgc ctaccagggt tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
	gccactcagg cccggcccccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
45	cgggccttga accatagcgt caggaggccc ggggtccccc tgggcctgccc agccccgggt 660
	gcgaggaggc gcggggggcag tgccagccga agtgcgcgt tgcccaagag gcccaggcgt 720
	ggcgctgccc ctgagccggc ggggacgccc gttgggcagg ggtctctggc ccacccgggc 780
	aggacgcgtg gaccggatgtc cctgtgtttc tggatgggtt cacctgcctgg accccggcggaa 840
	gaagccacct ctttggggg tgcgtctctt ggcacgcgcg actccacccc atccgtgggc 900
50	cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tgcggccac cacgtccctg ggacacgcct 960
	tgtccccccg tgcgtccgcg gaccaagcac ttcctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
	ctgcggccct ctttctact cagctctctg aggcccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
	gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgcccag ggactccccg cagggttgc 1140
	cgccctggccc agcgctactg gcaaatgcgg cccctgtttc tggagctgtct tgggaaccac 1200
55	gcgcagtgcc cttacggggt gctccctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgccgttacc 1260
	ccagcagccg gtgtctgtgc cggggagaag ccccgaggct ctgtggccgc ccccgaggag 1320
	gaggacacag accccctgtcg cctggcgcag ctgcctccgc agcacacgag cccctggcag 1380
	gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctgggtc ccccaaggccct ctggggctcc 1440
	aggcacaacg aacgcgcgtt ctcaggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
60	gccaagctct cgcgtgcagga gctgacgtgg aagatgagcc tgccggactg cgcttggctg 1560
	cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
	ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tgcagctgtct caggtctttc 1680
	ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaactttt	taaactgaac	60
	aataaaagtg	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggctgta	caagttgtat	atgggtgtgg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aatagacaga	tatcttgc	240
5	aatgcaggaa	attagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgtat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtgg	360
	attgggtctg	gggtgctgg	tgctgcttac	attcaggtt	cattttggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	tttttcatg	ctataatgct	acaggagata	480
	ggctggttg	atgtgcacga	tgttggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcata	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	attacacgt	ggttggaaagc	taacccttgc	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agataactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
15	attagaactg	tgattgcata	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaat	840
	ttagaagaag	ctaaaagaat	tggataaaag	aaagcttata	cagccataat	ttctataggt	900
	gctgtttcc	tgctgatcta	tgcatttat	gctctggcct	tctgttatgg	gaccacccgt	960
	gtctctcag	gggaaatttc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattttgg	1020
	gttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaattgc	aagaggagca	1080
20	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	tttgaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaaggtgca	gagttggcag	1260
	acggtgcccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcca	gctgtqcag	1320
	aggctctatg	accccacaga	ggggatggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
25	aatgttaaggt	ttctacggga	aatcatttgg	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgccc	1440
	accacgata	ctgaaaacat	tgcstatggc	cgtaaaatg	tcaccatgg	tgagatttag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgcctatgac	tttattcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggt	gagagagagg	ggcccagtt	agtgttgggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggtcgcaa	ccccaaagtc	ctcctgttgc	atgaggccac	gtcagccttgc	1680
30	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggt	gctctggata	agggcagaaaa	aggtcggacc	1740
	accattgtga	tagtctatcg	tttgcata	tttgcataatg	ctgacgtcat	cgctggttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgg	gaaagggaaat	catgatgaac	tcatgaaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaa	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaatttga	aatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgtgcctt	gaaatgttct	caaattgttca	aagatccagt	1980
35	ctaataagaa	aaagatcaac	tctgttgcgt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
	cttagtacca	aagggtctct	ggatggaaat	ataccccttc	tttcctttgc	gaggattatg	2100
	aagcttaa	taactgaatg	gccttatttt	tttgcgtgg	tattttgtgc	cattataat	2160
	ggaggcctgc	aaccaggatt	tgcataataa	ttttcaaaa	ttataagggt	ttttacaaga	2220
	attgtatgatc	ctgaaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgc	tttactatt	gtttctagcc	2280
40	cttggaaatta	tttcttttat	tacattttc	tttcagggtt	tcacattttgg	caaagctgga	2340
	gagatcctca	ccaaaggcgt	ccgatacatg	ttttccgt	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttggtttgc	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgtat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgcgt	taatttacca	gaatatacg	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
45	ttagcaatttgc	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aatatggaaat	gttgtctgg	2640
	caaggactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttact	ttgaggaaag	cacacatctt	tatgtatgt	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttctatgtc	gatgtttccg	tggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgttattt	ttctatgtc	ttcagctgtt	gtttggagcc	2880
50	tacttgggt	cacataaaact	catgagctt	gaggatgtc	ttttgtatt	ttcagctgtt	2940
	gtctttgggt	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatacg	cagccccacat	catcatgatc	attggaaaaaa	cccccttgc	tgacagctac	3060
	agcacggaa	gcctaattgca	gaacacattt	gaaggaaaatg	tcacattttgg	tgaagttgtat	3120
	ttcaactatc	ccaccccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gacttgagcct	ggaggtgaag	3180
55	aaggggccaga	cgtggctct	ggtggggcagc	agtggctgt	ggaagagcac	agtggctccag	3240
	ctcctggggc	ggttctacga	cccccttggc	ggggaaatgtc	tgctgtatgg	caaagaaata	3300
	aaggcgactg	atgttcagtg	gtcccgagca	cacccggcc	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgtact	gcagcatttgc	tgagaacatt	ggcttatggag	acaacagccg	gttgggtgtca	3420
	caggaagaga	tttgaggggc	agcaaaaggag	gccaacatc	atgccttcata	cgagtcaact	3480
60	cctaataaaat	atagcactaa	ataggagac	aaaggaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
	caacgcatttgc	ccatagctcg	tgcctttgtt	agacagccct	atattttgt	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtgtaa	aggttgcctc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	aqaqaaqqcc	qcacccqcat	tgtqattqct	caccqccctq	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcata gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcatctattt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaaacaaa gcccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atgggtcacc cgccgctgct gcccgtctg ctgctgtcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcattca gtgttaagacc aacggggatt gccgtgttga agagtgcgcc 120
ctggggacagg acctctgcag gaccacgatc gtgcgttgc gggaaagaagg agaagagctg 180
gagctggtgg agaaaagctg tacccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccggag gttgtgttgc ggttagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtgc cccgagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgttca 480
aaggatgacc gccacacctg tggctgttgc taccttcccg gtcggccggg ctccaatgg 540
ttccacaaca acgacacaccc ttccacttgc aaatgcttgc acaccaccaa atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccc cagaatggcc gccagtgtt cagctgcaag 660
gggaacacgca cccatggatg ctcccttgcgaa gagactttcc tcatttactg cccaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggact cacgaacccga aaaacccaaag cttatggta 780
agaggctgtg caaccggcctc aatgtgcctt catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattt atgtcttctg ctgtactaaa aatggctgttgc accacccaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct gcccctggcc atctcagcctt caccatcacc 960
ctgtaatga ctggcagact gtggggaggc acttccttgc ggacactaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc ctttgcctt tccctcggtt cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacccctt agggcagtgt gccgacccctt ctgggcctca gttttcccag 1140
35 ctatgaaaac agctatctca caaagggttgc tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
cgtggccaa tggagagact ctttgttata ttaatattgt tgccgtgtt gtgttgg 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

<210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttccgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggat agcccaggac acagaggagg ttttccgcgtt ctacgttttt 120
taccgcacatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgcgtt cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaccc tagcagcacc atggggcagg tggacggca gctcgccatc 240
atcgggacgc acatcaaccc acgctatgac ttagatgttcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagccacgg cagagaatgc ctatgatgttcc ttcaccaaga ttggccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccgg tgggtggctt cttctggctt tcggctaccg tctggcccta 420
cactgttacc agcatggccct gactggcttc cttaggcagg tgaccggctt cgtggtcgac 480
ttcatgttgc atactgttgc tggccgggttgg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgttgcgttgg ttctgggtgtt ggttctgtt 600
ggccagtttgc tggtacgaag atttctcaaa tcatga 636

60 <210> 33

<211> 579
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> Bax alpha
<310> L22473

<400> 33

10 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg ccctttgct tcagggttc atccaggatc gagcagggcg aatgggggg 120
gaggcaccgg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gcccgggtgg acacagactc ccccccggagag gtcttttcc gatggcagc tgacatgttt 300
15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccctt tctactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accagggtgg ttgggacggc 480
ctccctctctt actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatcttgc ggcgggagtg 540
20 ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

<210> 34
<211> 657
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax beta
<310> L22474

30 <400> 34

atggacgggt ccggggagca gcccagaggg ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg ccctttgct tcagggttc atccaggatc gagcagggcg aatgggggg 120
gaggcaccgg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
35 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gcccgggtgg acacagactc ccccccggagag gtcttttcc gatggcagc tgacatgttt 300
tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccctt tctactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accagggtgg ttgggtgaga 480
40 ctccctcaagg ctccctcaccc ccaccacccgc gcccacca ccccccctgc cccaccgtcc 540
ctgcccccccg ccactccctt gggaccctgg gccttctggc gcagggtcaca gtgggtccct 600
ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
<211> 432
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> Bax delta
<310> U19599

<400> 35

55 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg ccctttgct tcagggatg attgcccgcg tggacacaga ctccccccga 120
gagggtcttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
gttgcgtccc ttttctactt tgccagcaaa ctgggtctca aggccctgtg caccgaagggtg 240
ccggaaactga tcagaacatc catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300
60 ggctggatcc aagaccaggg tggttggac ggcctccctt cctactttgg gacggccacg 360
tggcagaccc tgaccatctt tgggggggaa gtgctcaccg cctcgctcac catctggaaag 420
aagatgggtc ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> Bax epsilon
 <310> AF007826

15 <400> 36
 atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg ccctttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgctc a agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 ccgcggctgg acacagactc ccccccggag gtcttttcc gagtggcagc tgacatgtt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccctt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

25 <210> 37
 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> bcl-w
 <310> U59747

35 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcgcc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgttagttat 60
 aagctgaggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccc gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatcgg ggcagctgga gatgagttcg agacccgctt cggcgccacc 180
 ttctctgatc tggcggctca gctgcatgtg accccaggtt cagcccaactgca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaaactggg gccgccttgc agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaaacc actgggtggg 360
 caagtgcagg agtggatggt ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggaggt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatacgatg aggacagtgca tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgttagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

55 <400> 38
 atggaggggcg ccggcggcgca gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcgccga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatc ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcaagtttgc gctgtgagg aaacttctgg atgctggtga ttggatatt 240
 60 gaagatgaca tggaaagcaca gatgaattgc ttatgttgc aagccttggc tggttttgtt 300
 atggttctca cagatgtatgg tgacatgtt tacatttgc ataatgtgaa caaatacatg 360
 ggatataactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttt atttactca tccatgtgac 420

	catgagggaaa	tgagagaaaat	gcttacacac	agaaaatggcc	ttgtgaaaaaa	gggttaaagaa	480
	caaaaacacac	agcgaagctt	ttttctcaga	atgaagtgtt	cccttaactag	ccgaggaaga	540
	actatgaaca	taaagtctgc	aacatggaag	gtattgcact	gcacaggcca	cattcacgtt	600
	tatgatacca	acagtaacca	acctcagtgt	gggtataaga	aaccacctat	gacctgctt	660
5	gtgctgattt	gtgaacccat	tcctcaccca	tcaaataattt	aaattcctt	agatagcaag	720
	actttcctca	gtcgacacag	cctggatatg	aaattttctt	attgtgatga	aagaattacc	780
	gaattgtatgg	gatatgagcc	agaagaactt	ttaggccgt	caatttatga	atatttatcat	840
	gctttggact	ctgatcatct	gaccaaaact	catcatgata	tgtttaactaa	aggacaagtc	900
10	accacaggac	agtacaggat	gcttgc当地	agaggtggat	atgtctgggt	tgaaactcaa	960
	gcaactgtca	tatataacac	caagaattct	caaccacagt	gcattgtatg	tgtgaattac	1020
	gttgc当地	gttatttca	gcacgc当地	attttctcc	ttcaaccaa	agaatgtgtc	1080
	cttaaaccgg	ttgaatcttc	agatatgaaa	atgactcagc	tattcaccaa	agtgtatca	1140
15	gaagatacaca	gtagcctt	tgacaactt	aaagaggaac	ctgtatgtt	aacttgc当地	1200
	gccccagccg	ctggagacac	aatcatatct	tttagatttt	gcagaaacga	cacagaaact	1260
	gatgaccgc	aacttgagga	agtaccatta	tataatgtat	taatgtccc	ctcacccaa	1320
	gaaaaattac	agaatataaa	tttggcaatg	tctccattac	ccaccgctga	aacgccaaag	1380
20	ccacttcgaa	gtagtgtca	ccctgcactc	aatcaagaa	ttgc当地	attagaacca	1440
	aatccagagt	cacttggact	ttcttttacc	atgccccaga	ttcaggatca	gacacctagt	1500
	ccttccgatg	gaagcactag	acaaaagtca	cctgagccta	atagtcccag	tgaatattgt	1560
	ttttatgtgg	atagtgtat	ggtcaatgaa	ttcaagttgg	aattggtaga	aaaactttt	1620
25	gctgaagaca	cagaagcaaa	gaacc	tctactcagg	acacagattt	agacttggag	1680
	atgttagctc	cctatataccc	aatggatgtat	gacttccagt	tacgttcc	cgatcagtt	1740
	tcaccattag	aaagcagttc	cgcaagccct	gaaagcgc当地	gtcctcaa	cacagttaca	1800
	gtattccagc	agactcaa	acaagaac	actgctaatg	ccaccactac	cactgcccacc	1860
30	actgtatgaat	taaaaaacagt	gacaaaagac	cgtatggaa	acattaaaat	attgattgca	1920
	tctccatctc	ctaccacat	acataaagaa	actactagt	ccacatcatc	accatataga	1980
	gatactcaaa	gtcgacacag	ctcacc	agagcaggaa	aaggagtcat	agaacagaca	2040
	gaaaaatctc	atccaagaag	ccctaactgt	ttatctgtcg	ctttgagttca	aagaactaca	2100
35	gttcctgagg	aagaactaaa	tccaaagata	ctagcttgc	agaatgtca	gagaaagcga	2160
	aaaatggaaac	atgtatgtt	acttttca	gcagtagaa	ttggaaacat	attacagcag	2220
	ccagacgatc	atgcagactac	tacatcactt	tcttggaaac	gttaaaagg	atgcaaata	2280
	agtgaacacaga	atgaaatgg	gcaaaagaca	attat	taccctctga	tttagcatgt	2340
	agactgctgg	ggcaatcaat	ggatgaaaagt	ggattaccac	agctgaccag	ttatgtattt	2400
	gaagttatgt	ctctataca	aggcagcaga	aacctactgc	aggggtgaaga	attactcaga	2460
35	gctttggatc	aagttaactg	a				2481

40 <210> 39
<211> 481
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

45 <300>
 <302> ID1
 <310> X77956

60 <210> 40
<211> 110
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 40
tgaaaaggctt cagtcccgta aggtccattt gaaaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtgatg acctgtatgatg cctgctgttaa 110

10 <210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> ID4
<310> Y07958

20 <400> 41
atgaaggccgg tgagcccggt gcccgcctcg gggcgcaagg cggcgccggg ctgcggccggc 60
ggggagctgg cgctgcgtcg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gccccggccgg cggcgccggc agcgcgctgt aaggcgccgg aggccggccggc cgacgagccg 180
gcgcgtgtgcc tgcgtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctgggtgccc 240
25 accatcccccc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atccctggacc tgcagctggc gctggagacg caccggccccc tgctgaggca gccaccaccc 360
cccgcgccgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccggccgcg gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggccgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30 <210> 42
<211> 462
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40 <400> 42
atggggaaaaa tcagcagtct tccaaacccaa ttatttaaat gctgcgttttgg tgatttcttg 60
aaggtaaga tgcacaccat gtcctcctcg catctcttctt acctggcgct gtgcctgtc 120
45 accttccacca gctctggccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac agggtatggc 240
tccagcagtc ggaggggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgc a cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagacccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
50 gcaagttagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

55 <210> 43
<211> 591
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

65 <400> 43
atgaggaccc tggcttgcc t gctgccttc ggctgcggat acctcgccca ttttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagccctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccgagaa gcggccctg 240
 5 cccattcggg ggaagagaag catcgaggaa gctgtcccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggc gacccacgt ccccaactt cctgatctgg 360
 ccccccgtcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgtgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcacgcgc aaggtaggca aggttggata cgtcaggaaag 480
 aagccaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgggaa gaggacacgg atgtgaggatg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568

20 <400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtgaa gtctacgaga tcatggtaa atgctggaac 60
 agtgagcggc agaagagacc ctcctttac cacctgagtg agattgtgaa gaatctgctg 120
 cctggacaaat ataaaaaagag ttataaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgaccat 180
 25 cctgctgtgg cacgcacgc tggactca gacaatgcat acattgggt cacctacaaa 240
 aacgagaaag acaagctgaa ggactgggag ggtggctctgg atgagcagag actgagcgct 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacactg 360
 ggcaagagga acagacacag ctcgcacacc tctgaagaga gtgcatttga gacgggttcc 420
 30 agcagttcca cttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 gacatcgccca tagactcttc agacctggtaa gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc cgggtgcgat gcccgcctcg gcccctcaaaag gcgcgcgtgtc gttgctgtct 60
 ctccctgtac ttctggaaacc acagatctt cagggccctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 45 gagctgtcc tcaatgtctc cagcacccctc gttctgacact gtcgggttc agctccgggt 180
 gttgtggaaac ggatgtccca ggagccccc cagaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccacgc tgctcacact gaccaacccctc actgggtctag acacgggaga atacttttc 300
 acccacaatg actccctgtgg actggagacc gatgagcggaa aacggctcta catctttgt 360
 ccagatccca cctgggttc ccccttaat gatgccgagg aactattcat ctttctcactg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccg gtaacagacc cacagctgtt ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtccttctatg atcaccaacg tggctttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgtatgcct actatgtctc cagactccag gtgtcatccca tcaacgtctc tgcacgc 660
 55 gtgcacactg tggccggca gggtgagaac atcaccctca tgtgcattgt gatcggaaat 720
 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtggccggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttggaa tatgccttac cacatccgtt ccatccgtca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcgcc gacccatacc tgcaatgtga cggagaggtgt gaatgaccat 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcaccgtg gttgagagcgc gctacgtgcg gtcctggga 960
 gaggtggca cactacaatt tgctgagctg catcgaggcc ggacactgca ggtgtgttc 1020
 60 gaggccctacc caccgcacc tgcctgtgg tccaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgctggcg aaatcgccct gtcacgcgc aacgtgtcgg agacccggta tgcacactg a 1140
 ctgcacactgg ttcgcgtgaa ggtggcagag gtcggccact acaccatgcg ggcctccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccttccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgctg 1260
 gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgcccccagc cgaacatcat ctggtotgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgttag 1380
 ctgccgcccc cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 5 acgtactggg aggaggagca ggagtttagag gtggtagaca cactgcgtct gcagcacgtg 1500
 gatcgccac tgcgggtgcg ctgcacgctg cgcaacgctg tggccagga cacgcaggag 1560
 gtcatcggtg tgccacactc ctggccctt aaggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctggtggtgc tcaccatcat ctcccttatac atcctcatca tgcttggca gaagaagcca 1680
 10 ctgtacgaga tccgatggaa ggtgatttag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgcccgg ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcggtctggggcc ttggggcagg tgggtggaggc cacggttcat 1860
 ggcctgagcc atttcaagc cccaaatgaaa gtggcgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgcgcgcct ccgggctgct gctgctgccc atgctgctac cgctgctgtg gctactgggt 60
 ctgacgcctg gcccgcggc cgccggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaaggcga agcgcatacg ggcacatccgc ggccagatcc tgcacaagct gccgctcgcc 180
 agcccccccg agcagggggg ggtgcccggc ggcccgcgtc ccgaggccgt gctcgccctg 240
 30 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aacccggagcc cgagccttag 300
 gcccactact acgccaaggaa ggtcacccgc gtcataatgg tggaaacccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctaaccg cgtgttgc tcccgccggcag agctgcgtct gctgaggagg 480
 35 ctcagaattaa aagtggagca gcacgtggag ctgttaccaga aatacagcaa caattcttgg 540
 cgataccctca gcaaccggct gttggcaccg agcgcactcgc gagagtgggt atctttttag 600
 gtcacccggag ttgtcgccca gtggttgagc cgtggagggg aaattggaggg ctttcgcctt 660
 agcgcccaact gtcctgtga cagcaggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgagggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttctgtctt 780
 40 ctcatggcca ccccgctggc gagggcccg catctgcaaa gtcaccggca cccggcagacc 840
 ctggacacca actattgttt cagctccacg gagaagaact gtcgcgtcg gcagctgtac 900
 attgacttcc gcaaggaccc tggatccacg agcccaagggt ctaccatgcc 960
 aacttctgcc tcggggccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaagggtc 1020
 ctggccctgt acaaccagca taacccggcc gctcgccggc cggccgtctg cgtccggcag 1080
 gcgctggagc cgctgcccatt cgtgtactac gtggggccgca agcccaagggt ggagcagctg 1140
 45 tccaacatga tcgtgcgtc ctgcaagtgc agctga 1176

<210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgctttctg atcctgcac tggtcacggc cgcgctcagc 60
 ctgtctaccc gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 cgcggccaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcacc cagaagacta tcctgagccc 180
 gaggaagtcc ccccgagggt gattccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
 60 aaggcgagcc ggagggccggc cgccctgcgcg cgcgcagggaga gcgacgaaga gtactacgccc 300
 aaggagggtt aaaaaataga catgcccggcc ttcttccctt ccgaaaatgc catcccgccc 360

actttctaca gaccctactt cagaattgtt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
 gcttccaatt tgggtgaaaggc agagttcaga gtctttcggtt tgccagaaccc aaaagccaga 480
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcg attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
 5 acccagcgct acatcgacag caaagggtgtt aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
 aaaataagct tacactgtc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
 aataaaaatgtt aagaactaga agcaagattt gcagggtattt atggcacctc cacatatacc 780
 agtggtgatc agaaaaactat aaagtccact agggaaaaaaa acagtgggaa gaccccacat 840
 10 ctcctgtcaa tggatttgcc ctcctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcgaaag 900
 aagcgtgttt tggatgcggc ctattgtttt agaaatgtgc aggataattt ctgcctacgt 960
 ccactttaca ttgatttcaa gagggtatcta ggggtggaaat ggatacacga accccaaagg 1020
 tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgttattttt ggagttcaga cactcagcac 1080
 agcagggtcc ttagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
 15 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
 gaacagcttt ctaatatgtat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48
 <211> 1239
 20 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta3
 25 <310> XM007417

<400> 48
 atgaagatgc acttgccaaag ggctctgggtt gtcctggccc tgctgaactt tgccacggc 60
 agcctcttc tggccacttg caccacccgtt gacttcggcc acatcaagaa gaagagggtt 120
 30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagcccccc tgagccaaacg 180
 gtgtatgaccc acgtcccccta tcaggccctt gccccttaca acagcaccccg ggagctgtt 240
 gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
 tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggccggagca caacgaactg 360
 35 gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaaag gtttcccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caacccccc 480
 tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttcggccaga tgagcacatt 540
 gccaaacagc gctatatcg tggcaagaat ctgcccacac gggcactgc cgagtggctg 600
 tcctttgtatg tcactgacac tggctgttag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
 40 ctagaaatca gcattcaactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
 aacattcaacg aggtgatggaa aatcaaattt aaaggcggtt acaatgagga tgaccatggc 780
 cgtggagatc tggggcgccctt caagaacgcg aaggatcacc acaacccctca tctaattcc 840
 atgatgatcc ccccacacccg gctcgacaaac ccggggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
 45 gctttggaca ccaattactgtt cttccgcaac ttggaggagaa actgtgtgt gcgccccctc 960
 tacatgtact tccgacaggg tctggctgg aagtgggttcc atgaacctaa gggctactat 1020
 gccaacttct gctcaggccc ttgcccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
 gtgctgggac tggatcaacac tctgaaccctt gaagcatctg cctcgccctt ctgcgtgccc 1140
 caggacctgg agccccgtac catccgtac tatgtggaa ggaccccaa agtggagcag 1200
 ctctccaaaca tgggtgtaa tggatgtt 1239

50 <210> 49
 <211> 1704
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> TGFbetaR2
 <310> XM003094

60 <400> 49
 atgggtcggtt ggctgctca gggccgtgtt ccgtgcaca tcgttctgtt gacgcgtatc 60
 gcccacgcgca tcccacccgca cgttcagaag tcggtaata acgacatgtat agtcaactgac 120

aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg tggaaatttt gtgatgttag attttccacc 180
 tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
 caggaagtct gtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300
 5 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
 tgcattatga agaaaaaaa aaagctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
 gatgagtgca atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
 ttgctgtca tatttcaagt gacaggcatc agcctctgc caccactggg agttccata 540
 tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gttaaaccggc agcagaagct gaggtaacc 600
 tggaaaccg gcaagacgctg gaagctcatg gagttcaggg agcactgtgc catcatctg 660
 10 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tggccaaaca acataaaccacaaacagag 720
 ctgctgcca ttgagctgga caccctggg gggaaagggtc gcttgctga ggtctataag 780
 gccaagctga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtcaa gatctttccc 840
 tatgaggagt atgccttctg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
 catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcggg agacggagtt gggaaacaa 960
 15 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
 gtcatcagct gggaggacct ggcgaagctg ggcagctccc tcgccccggg gattgctcac 1080
 ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatctgtca cagggacetc 1140
 aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgtc gcctgtgtga ctttgggctt 1200
 20 tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggg 1260
 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttggaa gaatgttgag 1320
 tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctgtgc tctggaaat gacatctcgc 1380
 tgaatgcag tggagaagt aaaagattat gaggcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
 caccctgtg tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgagggcg accagaaatt 1500
 25 cccagcttc ggctcaacca ccaggcatc cagatgggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560
 tggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gcccagtgtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
 ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
 ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
 <211> 609
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> TGFbeta3
 <310> XM001924

<400> 50
 40 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
 agtccaaga gaggactt tcctatcccg caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
 tttgtctca agcctgtctt caacacctca ctgcttttacatgtgtga gctgacgctg 180
 tgcaccaaga tggagaagca ccccaagaat tgccttaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
 45 tgcacctcg tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttact 300
 aagcccttg ctgtatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
 gaaccataatc caatttctcc accaattttc catggcttgg acaccctaac cgtatgggc 420
 attgcgtttg cagcctttgt gatcgagca ctcctgacgg gggccttgg gtacatctat 480
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtccccca ctcctccggc agcctcgaa 540
 50 aacagcaatg ctgcccacag catcgccagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
 acggcttag 609

<210> 51
 <211> 3633
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> EGFR
 60 <310> X00588

<400> 51

	atgcgacctt	ccgggacggc	cggggcagcg	ctccctggcgc	tgctggctgc	gtctgcggc	60
5	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
	accatccagg	agttggctgg	ttatgtcctc	attgccccta	acacagtgg	gcbaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
10	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccatt	gagaattta	420
	cagggaaatcc	tgcattggcgc	cgtgcgttcc	agcaacaacc	ctgcctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcaagcgt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
	cagaaccacc	tggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaaactg	accaaaatca	tctgtgccc	gcagtgctcc	660
	ggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgcccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
15	acaggcccc	gggagagcga	ctgcccgttgc	tgccgcaaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacact	gccccccact	catgctctac	aaccccaacca	cgtaccagat	ggatgtgaaac	840
	cccggggca	aatacagtt	tggtgcacc	tgcgtgaaga	agtgtcccc	taattatgt	900
	gtgacagatc	acgctcggt	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagatatga	gatggagaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcga	gggccttgcg	gcaaaagtgt	taacggaaata	1020
	ggtattggtg	aattttaaga	ctcactctcc	ataaaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
20	aactgcaccc	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgcccgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaagaa	1200
	atcacaggg	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgcctt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagtttc	tcttgagtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
25	gtgataattt	cagaaacaa	aaatttgc	tatgcaaata	caataaaactg	aaaaaaactg	1440
	tttgggacct	ccgtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gaggtaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggctgcca	tgccttgc	tcccccgagg	gctgtgggg	cccgagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgcgg	gaatgtcagc	cgagggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
30	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
	cagtgtgccc	actacattga	cggcccccac	tgcgtcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaaca	acacccttgt	ctggaaagtac	gcagacgcgc	ccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctaacc	atgcacttgg	ccaggtcttgc	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactggatg	gtggggggccc	tcctcttgc	gctgtgtgt	1980
35	ccccctggga	tgcctctt	catgcgaagg	cgcacatcgc	tgcgaagcg	cacgctgccc	2040
	aggctgctgc	aggagggga	gcttggag	ccttctacac	ccagtgaga	agctccaaac	2100
	caagctctt	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattaaaa	agatcaaagt	gctgggttcc	2160
	ggtgcgttgc	gcacgggtga	taagggactc	tggatcccag	aaggtgagaa	atggaaaat	2220
	cccgtcgta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
40	gatgaaggct	acgtgatggc	cagcgtggac	aaccccccacg	tgtggccct	gctgggatc	2340
	tgcctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaaga	caatattggc	tcccagtaacc	tgctcaactg	gtgtgtcag	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttggaggac	cgtcgcttgg	tgcaccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtaaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gctggccaaa	2580
45	ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaaagtgc	tatcaagtgg	2640
	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtatgt	ctggagctac	2700
	gggggtgaccg	tttgggagtt	gatgacctt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgccccaaag	2880
50	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccgg	accccccacg	ctacccctgtc	2940
	attcaggggg	atgaaaagaat	gcatttgc	agtccctacag	actccaaactt	ctaccgtgccc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtacat	catccacag	3060
	cagggcttct	tcgcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgca	3120
	accagcaaca	attccacccgt	ggcttgcatt	gatagaaaat	ggctgcaaaag	ctgtcccatc	3180
55	aaggaaagaca	gcttgc	gcatacagc	tgcacccccca	caggccctt	gactgaggac	3240
	agcatagacg	acaccccttcc	cccgacgttgc	gaatacataa	accagtcgt	tccaaaagg	3300
	cccgctggct	ctgtgcagaa	tcctgttat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcccccggc	3360
	agagaccac	actaccagga	cccccacgc	actgcagttgc	gcaaaaaacga	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacccgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
60	ggcagccacc	aaatttagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctt	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcccacaaaa	qcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

```

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448

10 <400> 52
atggagctgg cggccttggc ccgcgtgggg ctccctctcg ccctcttgcc ccccgagcc 60
gcgagcaccc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120
acccacctgg acatgtctcg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180
15 gaactcacct acctgcccac caatgcacgc ctgtccttcc tgcaggatat ccagggaggtg 240
cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgc gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcacccagct ctttggggac aactatgccc tggccgtgtc agacaatgga 360
gacccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gccccggatg 420
cagcttcgaa gcctcacaga gatcttggaaa ggaggggtct tgatccagcg gaaccccccag 480
20 ctctgttacc aggacacgtat tttgtggaaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcacactga tagacaccaa cgcgtctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgttaag 600
ggctcccgct gctggggaga gagtttgcgat gattgtcaga gcctgacgcg cactgtctgt 660
gccgggtggct gtgcccgtg caaggggcca ctgcccactg actgctgcac cttcaaccac 720
gctgcccgt gcacggggccc caagcactt gactgcctgg cctgcctcca cacgttttag 780
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcaccc acaacacaga tgagcaagtgt 840
tccatgcccata ccccgagggg ccgtatatac ttccggcgcac gctgtgtac tgcctgtccc 900
tacaactacc tttctacggg cgtgggatcc tgcaccctcg tctggccctt gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcggt tttgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
gtgtgtatg gtctgggcat ggagcacctt cgagaggtga gggcagttac cagtgccaaat 1080
30 atccaggagt ttgtgtggctg caagaagatc ttggggagcc tggcattttc gccggagagc 1140
tttgtatgggg acccagcctc caacactgccc cgcgtccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcg catggccggaa cagcctgcct 1260
gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaatttgcgca caatggcgcc 1320
35 tactcgtgca ccctgcaagg ctggggcattt agctggctgg ggctgcgtc actgaggaa 1380
ctggggcgtt gactggccctt catccacat aacacccccc tctgttctgt gcacacgtgt 1440
ccctgggacc agctttcg gaaccgcac caagcttcgc tccacactgc caacggcca 1500
gaggacgagt gtgtgggca gggcctggcc tgccaccagc tttggggccgg agggcaetgc 1560
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgccggcactt tcccttgggg ccaggaggtc 1620
40 gtggaggaat gcccggatctt gcaggggctc cccaggaggt atgtgaatgc caggcaetgt 1680
ttggccgtgcc accctgtatg tcagccccag aatggcttag tgacactgttt tggaccggag 1740
gctgaccagt gtgtggctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgtt ggcccgctgc 1800
cccagcggtg tgaaacactga cctctctac atgcccattt ggaagtttcc agatgaggag 1860
ggcgcgtatgcc agccttgcctt catcaactgc acccactctt gtgtggaccc ggtatgacaag 1920
45 ggctggcccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tcgtctctgc acggcagcag 1980
attctgttgg tcgtggctt ggggggtggc tttggggatcc tcatcaagcg ggagccgtg 2040
aagatccgga agtacacgt gcccggactt ctgcaggaaa cggagctgtt ggagccgtg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcggg tcctgaaaaga gacggagctg 2160
50 aggaaggtga aggtgttggc atctggcgct tttggccacag tctacaaggg catctggatc 2220
cctgtatgggg agaatgtgaa aattccactg gccatcaaaat tggtggaggaa aaacacatcc 2280
cccaaagcca acaaagaaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtt gggctcccca 2340
tatgtctccc gccttctggc catctgcctt acatccacgg tgcaactgtt gacacagctt 2400
atgcccattt gctggctttt agaccatgtc cggggaaaacc ggggacgcctt gggctcccaag 2460
55 gacgtgtga actgtgttat gcagatgtcc aagggggatga gctacacttggc ggtatgtgcgg 2520
ctcgtacaca gggacttggc cgctggaaac gtgtgtgtca agagtccttccaa ccatgtcaaa 2580
attacagact tcgggctggc tcggctgtt gacattgtac agacagagta ccatgtcgat 2640
ggggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggaggatcc ttctccggcc ggggttcaacc 2700
caccagagtg atgtgtggag ttatgggttg actgtgttggg agctgtatgc tttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgcccccagc ccccccattgtt caccatgtt gcttacatgtca tcatgggtcaa atgttggatg 2880
60 attgtactgt aatgtcgccc aagattccgg gatgtgtgtt ctgaatttctc cgcgtatggcc 2940
aggggacccccc agcgctttgtt ggtcatccag aatgaggact tggggccacgc cagtccttg 3000
gacagcacct tctaccgtcc actgtgtggatq gacgtatgaca tggggggaccc ggtggatgt 3060

```

5	gaggagtagtac ttgttacccca gcagggcttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120 ggcatggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180 ctagggctgg agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240 gctggctccg atgtatggta tggtacccctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300 ctccccacac atgaccccaag ccctctacag cggtagtacgt aggacccac agtaccctg 3360 ccctctgaga ctgtatggcta cgttggccct ctgacctgca gccccccagcc tgaatatgtg 3420 aaccagccag atgttccggcc ccagccccct tcgccccggag agggccctct gcctgctgcc 3480 cgacctgtcg gtgccatct ggaaaggggcc aagactctc ccccaaggaa gaatgggtc 3540 gtcaaagacg ttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgactactt gacacccag 3600 10 ggaggagctg cccctcagcc ccacccctt cttgccttca gcccagcctt cgacaacctc 3660 tattactggg accaggacc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720 cctacggcag agaacccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768
15	<210> 53 <211> 1986 <212> DNA <213> Homo sapiens
20	<300> <302> ERBB3 <310> XM006723
25	<400> 53 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60 cggggctct cattgttcat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg cttccgatcc 120 ctgaaggaaa tttagtgcgttgc gctatctat ataagtgcctt ataggcagct ctgctaccac 180 cactctttga actggaccaa ggtgccttcgg gggcctacgg aagagcact agacatcaag 240 cataatccgc cgcgcagaga ctgcgtggca gaggggcaaa tttgtgcacc actgtgctcc 300 30 tctggggat gctggggccc aggccttgcgtt cagtgcttgcgtt cctgtcgaaa ttatagccga 360 ggaggtgtct gtgtgacccca ctgcaactttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgccat 420 gaggccgaat gcttctctgc ccaccggaa tgccaaaccctt tggagggcac tgccacatgc 480 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tttgtgcaccattt ttcgagatgg gccccactgt 540 gtgagcagct gccccatgg agtccatgtt gccaaggggcc caatctacaa gtacccagat 600 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgcatttttgcgtt aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660 cttcaagact gtttaggaca aacactggtg ctgatcgccaa aaacccttctt gacaatggct 720 ttgacagtga tagcaggatt ggttagtgcattt ttcatgtatgc tggcgccac ttttctctac 780 tggcgtggc gccggattca gaataaaagg gctatgaggc gataacttggaa acgggggtgag 840 40 agcatagagc ctctggaccc cagtggaaag gctaacaaggat tcttggccag aatcttcaaa 900 gagacagagc taaggaagct taaagtgcattt ggctcggttgc tctttggaaat tttgtgcacaaa 960 ggaggtgttgc tccctgagggtt gtaatcaatc aagattccatc tctgcattaa agtcatttgag 1020 gacaagagggtt gacggcagatc ttttcaatgtt gttgacatc atatgtcgcc cattggcagc 1080 ctggaccatc cccacattgtt aaggctgtcg ggactatgc cagggtcatc tctgcagtt 1140 gtcaactaat atttgcctctt gggttctctt ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200 45 ctggggccac agtgcgtctt caactggggat gtaaaaaattt ccaaggaaat gtaactaccc 1260 gaggaacatg gtatggtgcata tagaaacattt gttgcccggaa acgtgtactt caagtccaccc 1320 agtcagggttca agtggcaga ttttgggtgtt gttgacatgc tgcctccttgc tgataaggcag 1380 ctgctataca gtgaggccaa gacttcaattt aagtggatgg cccttggagat tattccacttt 1440 50 gggaaataca cacaccagatc tgatgtctgg agtcatgggttgc tgacatgtttt ggagttgtat 1500 accttcgggg cagagccata tgcagggttca cgttggcttgc aagtaccaga cctgcctagag 1560 aaggggggatc gtttggcaca gccccccatc tgcacaatttgc atgtcttcatat ggtgtatggc 1620 aagtgttggatc tgattgtatca gaaatccatc ccaaccatca aagaactatgc caatgagttc 1680 accaggatgg cccgagacc accacccgttgc tgggtcataa agagagagatc tggcccttgc 1740 55 atagccctgtt ggcagagcc ccatggtcttgc acaaacaaga agttagagatc agtagagctg 1800 gagccagaac tagacccatgc cctagacttgc gaaaggcaggagg aggacaaacctt ggcaaccacc 1860 acactgggttca gccccttgc cctaccatgtt ggaacacttta atcggccacgg tggggagccag 1920 agccttttaa gttccatcatc tggatcatgc cccatgaacc agggtaatct tgggggttctt 1980 ccttag 1986
60	<210> 54 <211> 1437

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>

5 <302> ERBB4
 <310> XM002260

<400> 54

10 atgatgtacc tggaaagaaaag acgactcggtt catcggtt tggcagcccg taatgtctta 60
 gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact ctggaaagga 120
 gatggaaaaag agtacaatgc ttagggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
 tgtatacatt acaggaaatt cacccatcgag agtgacgtt ggagctatgg agttactata 240
 tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
 gatttattag agaaaggaga acgttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
 15 atggcatgg tcaaattgtt gatgattgat gctgacagta gacctaatt taaggaactg 420
 gctgctgagt ttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
 gatcgatga agttcccaag tccaaatgac agcaagtctt ttcagaatctt cttggatgaa 540
 gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
 ccacctccca tctatacttc cagagaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
 20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca gaaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
 tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
 gctcctgtgg cacaggggtgc tactgctgag atttttgcgtg actcctgctg taatggcacc 840
 ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcacccagag gtacagtgt 900
 gacccaccgg ttttggccccc agaacggagc ccacggggag agctggatga ggaagggtac 960
 25 atgactctta tgcgagacaa acccaaacaa gaataccctga atccagtgga ggagaaccct 1020
 ttttttctc ggaaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccgaa atatcacaat 1080
 gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gatgtatgtg atgagccact gtacctcaac 1140
 acctttgcca acacccctggg aaaagctgag tacctgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
 30 gagaaggcca agaaagcggt tgacaaccct gactactgga accacagcc gccaccccg 1260
 agcacccttc agcacccaga ctacctgcag gactacagca caaaatattt ttataaacag 1320
 aatggcgga tccggcctat tggcagag aatccctgaa acctctctgaa gttctccctg 1380
 aagccaggca ctgtgctgcc gcctccaccc tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
 <211> 627
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> FGF10
 <310> NM004465

<400> 55

45 atgtggaaat ggataactgac acattgtgcc tcagccttcc cccacctgcc cggctgctgc 60
 tgctgctgct ttttggct gttctgggt tcttcgtcc ctgtcacctg ccaaggccctt 120
 ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctccctccctt ctccctccct 180
 tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
 aagctattct ctttcaccaa gtacttctc aagattggaga agaacggaa ggtcagcggg 300
 50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcgagtt 360
 gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
 tatggctcaa aagaattttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
 tacaataacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaataatgtt tggcattg 540
 aatggaaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
 55 tttctccaa tgggtgtaca ctcatag 627

60 <210> 56
 <211> 679
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtcccg agcccgaaaa 60
 cagccggccg gtgtcgccgc agcggcgcgt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt gcactgtgc gggggcggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagccctc agctcaaagg catcgtaacc aaactgttct gccgcccagg 240
 10 tttctaccc caggcgaatc ccgacggaag catccagggg accccagagg ataccagctc 300
 cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg ctcctgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtctc tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagttgt cgctttaagg agtgtgtctt tggaaattac tacgttctgt acgcctctgc 480
 15 tctctacccgc cagcgctcgcc tctggccggc ctggtacctc ggcctggaca aggaggggca 540
 ggtcatgaag gggaaaccggag ttaagaagac caaggcagct gcccactttc tgcccaagct 600
 octggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagtg gtccccgagg cctcccttc 660
 cagtcggccctt gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

30 <400> 57
 atggctgccc cgatagccag ctccttgatc cgccagaagc ggcaggcgag ggagtccaaac 60
 agcgaccggag tgcggccctc caagcgccgc tccagccccca gcaaagacgg ggcgtccctg 120
 tgcgagaggc acgtccctgg ggtgttcagc aaagtgcgcgt tctgcagcggt ccgcaagagg 180
 ccgggtgggc ggagaccaga accccagctc aaagggttgc tgacaaggattt attcagccag 240
 35 cagggataat tcctcgatgc gcacccagat ggtaccatttgc atgggaccaa ggacgaaaac 300
 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgttagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcata gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggctt atctctacag ttcagatgtt 420
 ttcactccag aatgcaaattt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgtt gatctattct 480
 40 tccacactgt accgcccggca agaatcaggc cgagcttggt ttctggactt caataaaagaa 540
 ggtcaaattt tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 aaacctattt aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaatttgg agaaaaacaa 660
 gggcggttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt ttttgtaccg 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

55 <400> 58
 atggcggccgg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccc cgagcgccag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgcgcggccccc gcaagaccag ctgcgcacaaa 120
 aacaagttaa atgtctttc ccgggtcaaa ctttccggct ccaagaagag ggcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttac gggatagttt accaagcttat acagccgaca aggctaccac 240
 ttgcagctgc agggcgatgg aaccattgtat ggcacccaaatg atgaggacacg cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgcgtt ggggtggcttccaaaggatgttcaaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgaggatatac ttgtacacccatcgaaactttt cacacctgag 420
 tgcaatttca aagaatcagt gtttqaaaat tattatgttgatcatattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg agggtgttat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
gtggccatgt acaaggagcc atcaactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
gggaccctaa ccaagagcag aagtgtctt ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
cacaatgaat caacgtag 738

10 <210> 59
<211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> FGF16
<310> NM003868

20 <400> 59
atggcagagg tggggggcgt ctgcgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
tctctgggga acgtgcgcctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggccaa 120
atcgagggga agctgcagcg tggctcaccc acagacttcc cccacctgaa ggggatcctg 180
cgcgcccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
gtgcacggga cccgcccacga ccacagccgc ttcgaaatcc tggagttat cagcctggct 300
gtggggctga tcagcatccg gggagttggac tctggcctgt accttaggaat gaatgagcga 360
ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg tttccggga acagtttcaa 420
25 gaaaactgtt acaacacacta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
tattacgtgg ccttgaacaa agatggctca ccccgagg gatacaggac taaacgacac 540
cagaaattca ctcactttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
agagacctct ttcaactatag gtaa 624

30 <210> 60
<211> 651
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> FGF17
<310> XM005316

40 <400> 60
atgggagccg cccgcctgct gccaacctc actctgtgt tacagctgt gattctctgc 60
tgtccaaactc agggggagaaa tcaccgtct cctaattttt accagtacgt gagggaccag 120
ggcgccatga ccgaccagct gagcaggccg cagatcccg agtaccaact ctacagcagg 180
accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgcacccgc cgaggacggc 240
45 aacaagtttt ccaagctcat agtggagacg gacacgtttt gcagccgggt tcgcataaaa 300
ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
agcgggaaaga gcaaagactg cgtgtcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcagg gcgccccgc 480
50 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gagggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
ggccagctgc ctttccccaa ccacggcgag aagcagaagc agttcgagtt tggggctcc 600
gcccccaccc gccggaccaa ggcacacgg cggcccccage ccctcacgt a 651

55 <210> 61
<211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <300>
<302> FGF18
<310> AF075292

<400> 61
 atgtatttcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttccctgct gctgtgcctc 60
 caggtacagg tgctgggtc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcggggtc gggacgtatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtccctggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaaattcta cctgtgcatt aaccgcaaaag gcaagctcg ggggaaggccc 360
 gatggccacca gcaaggagtg tggatgttcattt gagaagggtt tggagaacaa ctacacggcc 420
 10 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgttac gtggggttca ccaagaagggg gcccgcgg 480
 aaggggccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcggccgg agcttcagaa gcccctcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccggtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

<400> 62
 25 atgcggagcg ggtgtgtggg ggtccacgta tggatccctgg ccggccctctg gctggccgtg 60
 gccggggccccc ccctcgccctt ctgggacgctg gggccccacg tgcactacgg ctggggccgac 120
 cccatccggcc tgcggcacct gtacacccctcc ggcggccacg ggctctccag ctgcttctg 180
 cgcacatccgtg ccgacggcggt cgtggactgc ggcggggggc agagcgcgcg cagtttgcgt 240
 30 gagatcaagg cagtcgctct ggcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300
 ctctgcattgg ggcggccacgg caagatgcag gggctgctc agtactcgaa ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccggtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccactctctc atttcctgccc catgctgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 35 ggccacttgg aatctgacat gttcttctgg cccctggaga ccgacacgtt ggacccattt 600
 gggcttgcgtca ccggacttggg ggcgggtgagg agtccctcgtt ttgagaagta a 651

<210> 63
 <211> 468
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 45 atggctgaag gggaaatcac caccctcaca gcccgtaccc agaagtttaa tctgcctcca 60
 gggaaattaca agaagcccaa actcctctac ttagcaacg gggcccactt cctgaggatc 120
 ctcccggtat gcacagtggg tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcagtgcgg aaagcgtggg ggagggttat ataaagatgtt ccgagactgg ccagttactg 240
 gccatggaca ccgacgggtt tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgcgt 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatataat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttgcgtt tggcctcaaa gaagaatggg agctgcacaa gcccgtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttgcgtt tctcccccgtt ccagtctctt ctgattaa 468

<210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 60 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cggggcctt ctggggcgcc tggagggctt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctctgccc gggagcggc cgccgctgtc gggcgagcgc 120
 5 aggagcggcgg cggagcggag cggccggc gggccggggg ctgcgcagct ggccacactg 180
 cacggcatcc tgcgcgcggc gcagctctat tgccgcaccc gcttccaccc gcagatcc 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcag gaccacagcc tcttcggat cttgaaattc 300
 atcagtgtgg cagtggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctc ctatcttgg 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 10 gaggcgtttg aagagaactg gtataaacacc tattcatcta acatataaa acatggagac 480
 actggccgca ggtatttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaaaggagc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagttggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggaccc actgtatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

<400> 65
 25 atggactctgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggttctgt gctggctgg 60
 ctctctgtgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtccctc cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacccctac acagatgtg cccagcagac agaagccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggccgtgtc accagagccc cgaaagtctc 240
 30 ctgcagctga aagccctgaa gcccggagtt attcaaattt tggagtcgaa gacatccagg 300
 ttccctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccacttga ccctgaggcc 360
 tgcagettcc gggagctgtc tcttggaggac ggatacaatg tttaccatc cgaagccac 420
 35 ggcctccgc tgacactgccc agggaaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgct tccctgcccact accaggcctg ccccccgcac tcccccggagcc accccgaaatc 540
 ctggccccccc agccccccca gttgggctcc tcggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
 cagggccgaa gccccagcta cgcttccctga 630

<210> 66
 <211> 513
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF22
 45 <310> XM009271

<400> 66
 atgcggccccc gctgtggct gggctggcc tggctgtgc tggggcgccc gccggacgccc 60
 50 gcgaaaaccc cgagcgcgtc gcgccggaccg cgccagctacc cgccacccgtt gggcgacgtg 120
 cgctggccgc gcctttctc ctccactcac ttcttcctgc gctggatcc cggccggccgc 180
 gtgcaggggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgtcg tggtcatcaa agcagtgtcc tcaggcttc acgtggccat gaaccggccgg 300
 55 ggcgcctct acgggtcgcc actctacacc gtggactgca gttccggga ggcgcacccgaa 360
 gagaacggcc acaacaccta cgccctcacag cgctggccgc gccgcggcca gcccacatgttc 420
 ctggcgctgg acaggagggg gggggcccccgg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacactg 480
 tccggccact tccctggccgt cctggcttcc tga 513

<210> 67
 60 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300> FGF4
 <302> NM002007
 <400> 67
 atgtcggggc ccgggacggc cgcggtagcg ctgctccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
 gcgcctggg cggccgagg gggcccgcc gcacccactg caccacaacgg cacgctggag 120
 gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgcccgtg 180
 10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcata 240
 aagcggtcgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcatacggt tccacactcca ggcgtctccc 300
 gacggccgca tcggccggcgc gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtag catcttcggc gtggccagcc gtttcttcgt ggcctatgagc 420
 15 agcaaggggca agctctatgg ctgcgccttc ttacccgatg agtgcacggtt caaggagatt 480
 ctccctccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540
 ctgagcaaga atggaaagac caagaagggg aaccgagtg a cgcggcaccat gaaggtcacc 600
 cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
 <211> 597
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF6
 <310> NM020996

<400> 68
 30 atgtccggg gagcaggacg tctgcaggc acgctgtggg ctctcgctt cctaggcatc 60
 ctagtggca tggtggtgcc ctgcctgca ggacccctgt ccaacaacac gctgctggac 120
 tcgagggct gggccaccct gctgtccagg tctcgccgg ggctagctgg agagattgcc 180
 ggggtgaact gggaaagtgg ctatgggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
 aacgtggca tcggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcatc cgggaccac 300
 35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
 tttggagtga gaagtgcctt ctgcgttgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
 cccagttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
 tacagtcag acttgtacca agggacccatc attgccttga gcaaatacgg acggtaaag 540
 40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttccag gatctaa 597

<210> 69
 <211> 150
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF7
 <310> XM007559

45 <400> 69
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgtatga tttgactcaa 60
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcctt attcacctt tgtttatgaa 120
 tggaaagtt tgtcaaaat atacatataa 150

50 <400> 69

55 <210> 70
 <211> 628
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>

<302> FGF9
<310> XM007105

<400> 70

5 gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta ttcgggtgtg caggatgcgg taccgtttgg 60
gaatgtgccg gtgtgccc tggacagccc ggtttgtt agtgaccacc tgggtcagtc 120
cgaagcaggg gggctccca ggggaccgcg agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
tctcaggcgg aggacgctat actgcaggac tggatttcac tttagaaatct tcccaatgg 240
tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtt 300
10 agcagtggc ctggtcagca ttcgagggcgt ggacagtgttgc ctctacctcg ggtatgaatga 360
gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aacccaagag tgtgtattca gagaacagt 420
cgaagaaaaac tggtataata cgtactcatc aaacctat aagcacgtgg acacttggaa 480
gcgataactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaag tacctgaact 600
15 gtataaggat attctaagcc aaagttga 628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

30 atgtggagct ggaagtgcct cctttctgg gctgtgtgg tcacagccac actctgcacc 60
gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gcccagccct ggggagcccc tggaaatgt 120
gagtccttcc tggtccaccc cggtgacctg ctgcagctc gctgtcggct gcgggacgat 180
gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
atcacagggg aggaggtgga ggtgcaggac tccgtgccc cagactccgg cctctatgt 300
tgcgtaaacca gcagccccctc gggcagtgtac accacctact tctcgtcaa tggatcgat 360
gctctccctt cctcggagga tggatgtat gatgtact ccttttcaga ggagaaagaa 420
35 acagataaaca ccaaaccaaa ccgtatgcct gtagctccat attggacatc cccagaaaa 480
atggaaaaaga aattgcattgc agtgcggct gccaagacag tgaagttcaa atgccttcc 540
agtgggaccc caaaccacactgc actgcgtgg ttgaaaaatg gcaaaagaatt caaacctgac 600
cacagaattt gaggctacaa ggtccgttat gccacctgga gcacatataat ggactctgt 660
gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagttacgg cagcatcaac 720
40 cacacatacc agtggatgt cgtggagcgg tccctcacc ggcacatcct gcaagcagg 780
ttgcccggca acaaaacagt ggcctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840
agtgaccgcg agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
ggcccgacaca acctgccttca tggccagatc tggaaagactc ctggagttt taccaccgc 960
aaagagatgg aggtgttca cttaaagaaat gtctcttttggaggcgcgg gggatatacg 1020
45 tgcttggcgg gtaactctat ccggactctcc catcactctg catgggttgc ctttctggaa 1080
gcccggaaag agaggccggc agtggatgacc tggccctgtt acctggagat catcatctat 1140
tgcacagggg ctttcctcat ctcctgcatg gtgggggtcgg tcatcgctca caagatgaag 1200
agtggatcca agaaagatgtt gttccacacgc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
50 atccctctgc gcaagacaggt aacagtgtt gctgacttca gtgcacatccat gaactctggg 1320
gttcttctgg ttccggccatc acggctctcc tccagttggc ctccatgtct agcaggggtc 1380
tctgagttat agttcccgaa agaccctcgcc tggagactgc ctggggacag actggcttta 1440
ggcaaaacccc tgggagggg ctgtttttggc caggtgggtt tggcagaggc tatcgggctg 1500
gacaaggaca aacccaaccg tggacccaaat gttggctgtt gatgttggaa gtcggacgca 1560
55 acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tggatgttggat gatcgggaaag 1620
cataagaata tcatcaaccc tggggggcc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 1680
gtggagttat cttccaaaggc caacctgcgg ggttacactgc aggccggag gccccccagg 1740
ctggaaatact gctacaacc cagccacaac ccagaggagc agctctccctc caaggacactg 1800
gtgtccctgcg cttaccagggt gggccggcgtt atggatgtt tggcccttcaaa gaagtgccata 1860
caccggagacc tggcaggccg gaatgtcctt gttggacagg acaatgttggat gaaatgttgg 1920
60 gactttggcc tggcacgggaa catttaccac atcgactactt ataaaaagac aaccaacggc 1980
cgactgcctg tggatgttggat ggcacccggag gcattatttgc accggatctt caccacccagg 2040
agtgtatgtt ggttcccttgc ggttcccttgc tggagatctt tcactctggg cggctccca 2100

taccgggtg tgctgtgga ggaactttc aagctgctga aggagggta ccgcattggac 2160
 aagccagta actgcaccaa cgagctgtac atgatgatgc gggactgctg gcatgcagt 2220
 ccctcacaga gacccacctt caagcagctg gtggaaagacc tggaccgcat cgtggcctt 2280
 acctccaacc aggagtacct ggacctgtcc atgcccctgg accagtactc ccccagctt 2340
 5 cccgacaccc ggagctctac gtgctcctca ggggaggatt ccgtcttctc tcatgagccg 2400
 ctgcccggagg agccctgcct gccccacac ccagcccagc ttgccaatgg cggactcaaa 2460
 cggcgtga 2469

10 <210> 72
 <211> 2409
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> FGFR4
 <310> XM003910

<400> 72

20 atgcggctgc tgctggccct gttgggggtc ctgctgagtg tgcctggcc tccagtctt 60
 tccctggagg cctctgagga agtggagctt gagccctgcc tggctccctag cctggagcag 120
 caagagcagg agctgacagt agcccttggg cagcctgtgc ggctgtgctg tggcgggct 180
 gagcgtgggt gccactggta caaggaggcc agtgccttgg caccgtctgg ccgtgtacgg 240
 ggctggaggg gccgccttaga gattggccagc ttccctaccc aggtgtctgg ccgtctaccc 300
 25 tgcctggcac gaggctccat gatcgcttgc cagaatctca ccttgattac aggtgactcc 360
 ttgacccctca gcaacgatga tgaggacccc aagtccctata gggacctctc gaataggcac 420
 agttacccccc agaaggcac ctaactggaca cccccccagc gcatggagaa gaaactgcat 480
 gcagtacctg cggggAACAC cgtcaagttc cgctgtccag ctgcaggca cccacgccc 540
 accatccgct ggcttaagga tggacaggcc tttcatgggg agaaccgcat tggaggcatt 600
 30 cggctgcgcc atcagcactg gagtctgtc atggagagcc tggtgcctc ggaccgcggc 660
 acatacacct gcgtttaga gaacgctgtc ggcagcatcc gttataacta cctgctagat 720
 gtgctggagc ggtcccccgc cccggccatc ctgcaggccg ggctcccgcc caacaccaca 780
 gccgtggtgg gcagcgacgt ggagctgctg tgcaagggtt acagcgatgc ccagccccac 840
 atccagtgcc tgaagcacat cgtcatcaac ggcagcagct tcggagccga cggttccccc 900
 35 tatgtgcaag tcctaaagac tgcagacatc aatagctca aggtggaggt cctgtacctg 960
 cggAACGTGT cagccgagga cgcaggcgag tacacctgcc tcgcaggca ttccatcgcc 1020
 ctctcttacc agtctgcctg gctcacgggt ctgcccaggagg aggacccccc atggaccgca 1080
 gcagcgcccc aggccaggta tacggacatc atcctgtacg cgtcgggctc cctggcctt 1140
 gctgtgtcc tgctgtgtcc caggctgtat cgagggcagg cgctccacgg cccgcacccc 1200
 40 cggccgcggc ccactgtgca gaagctctcc cgcttccctc tggcccgaca gttctccctg 1260
 gagtcaggct ctccggcaaa gtcaagctca tccctggatc gaggcgtgcg tctctccctc 1320
 aegggccccg cttgtctcgcc cggccctgtg agtctagatc tacctctcg cccactatgg 1380
 gagttccccc gggacaggct ggtgttggg aagcccttag cgcggggctg ctttggccag 1440
 gttagtacgtc cagggccctt tggcatggac cttgcggccgctg ctcgaccaagc cagcactgt 1500
 45 gccgtcaaga tgctcaaaga caacgcctt gacaaggacc tggccgaccc ggtctcgag 1560
 atggagggtga tgaagctgtat cggccgacac aagaacatca tcaacctgt tgggttctgc 1620
 acccaggaag gggccctgtta cgtgatcgatc gagtgccgc ccaaggggaaa cttgcgggag 1680
 ttccctgcggg cccggccccc cccaggcccc gacctcagcc cggacggtcc tcggagcagt 1740
 gaggggccgc tctccttccc agtccctggc tccctgcgc accaggtggc cccgaggcatg 1800
 50 cagtatctgg agtcccggaa gtgtatccac cgggacctgg ctgcggccaa tggctgtgt 1860
 actgaggaca atgtgtgaa gattgtgc tttggctgg cccggccgt ccaccacatt 1920
 gactactata agaaaaccag caacggccgc ctgcctgtga agtggatggc gccccggacc 1980
 ttgtttgacc ggggttacac acaccagagt gacgtgtgtt ctgttggat cctgtatgg 2040
 55 gagatcttca ccctcggggg ctccccgtat cttggcatcc cgggtggagga gctgttctcg 2100
 ctgctgcggg agggacatcg gatggaccga cccccacact gccccccaga gctgtacggg 2160
 ctgatgcgtg agtgcgtggca cgcaggcccc tccctggaggcc ctacccatca gcaagctgg 2220
 gaggcgctgg acaagggtcct gctggccgtc tctgaggagt acctcgaccc cccgctgacc 2280
 ttccggaccctt atccccctc tgggtgggac gccagcagca cctgtctctc cagcgattct 2340
 60 gtcttcagcc acgacccccc gccattggga tccagctcct tcccttcgg gtctgggtg 2400
 cagacatga 2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10 <400> 73

atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtgaa agccaacctg 60
 cggcggcgtc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
 ttttagcatcc agaactacac ggagaagttt ggctggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
 agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggaggt gcccctatgag 240
 15 gacatccggc tgccggcaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctgggttc 300
 cacggcgaca gctcgccgtt ttagggcacc ggtggcttc tggcccacgc ctatccct 360
 ggccccggcc taggcggggg cacccatttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
 actgacactgc atggaaacaa cctcttcctg gtggcagtgc atgagctggg ccacgcgtc 480
 20 gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcgc cgttctacca gtggaaggac 540
 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacat ctccgtggc tccagcagct ctacggtaacc 600
 ccagacggtc agccacagcc taccctggc ctcccccactg tgacgccacg gcccggcc 660
 cggcctgacc accggccggcc cccggctccccc cagccaccac ccccaagggtgg gaagccagag 720
 cggcccccaaa agccggggccc cccagtcag ccccgagcca cagacggcc cgaccagat 780
 25 ggcccccaaca tctcgacgg ggactttgc acagtggcga tgcttcggg ggagatgttc 840
 gtgttcaagg gccgctgggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgttctggca caactatccc 900
 atgcccattcg ggcacttctg gcgtggtctg cccgggtgaca tcagtgtcgc ctacgagcgc 960
 caagacggtc gttttgtctt ttcaaaagggt gaccgtact ggctttcg agaagcgaac 1020
 ctggagcccg gctacccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcattccc ctatgaccgc 1080
 30 attgacacagg ccatctggtgg gtagccacca ggccacaccc tcttttcca agaggacagg 1140
 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagacccctg ggtaccccaa gcccatagt 1200
 gtctggcagg ggatccctgc ctccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagccat 1260
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcccggatggag 1320
 35 cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
 ggccccccat ggcggcgt ggcggggccg cccttcaacc cccacggggg tgccagagccc 1440
 gggggcggaca ggcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggcgggggtc 1500
 aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtgtc cagatggagg aggtggcag gacggtaac 1560
 gtgggtatgg tgctgggtgcc actgctgctg ctgctctgca tcctgggct cacctacgc 1620
 ctgggtgcaga tgcagcgcac gggtgccca cgtgtcctgc tttactgcaaa ggcgtcgctg 1680
 caggagtggg tctga 1695

40

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74
 atgatcttac tcacattcag cactggaaaga cggttggatt tcgtgcata ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgc ttggattttt tggatcatacg tctgcggac ggagcagat 120
 55 ttcaatgtgg aggtttgggtt acaaaaagtac ggctacccitc caccgactga ccccaagaatg 180
 tcagtgcgtc gctctgcaga gaccatgcag tctgccttag ctgcatacgca gcagttat 240
 ggcattaaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaatg actggatgaa gaagcccca 300
 tgccgtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atatcgatcg aaagcgat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtact 420
 ccaaaaagtat gagaccctga gactcgtaaa gctatcgcc gtgccttgc tgggtggcag 480
 60 aatgttaact ctctgacatt tgaagaaggat ccctacatg aattagaaaa tggccaaacgt 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcatacg gttttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagagggag gattttggc acatgcctac ttcctggac caggaattgg aggagatacc 660

5	cattttgact cagatgagcc atggacacta gaaaatccta atcatgatgg aaatgactta	720
	tttctttag cagtccatga actggacat gctctggat tggagcattc caatgacccc	780
	actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actaccta	840
	gatgatttac agggcatcca gaagatata ggtccacccg acaagattcc tccacctaca	900
	agacctctac cgacagtgcc cccacacccgc tctattccctc cggctgaccc aaggaaaaat	960
	gacaggccaa aacccctcg gcctccaacc ggcagacccct cctatcccg agccaaaccc	1020
	aacatctgtc atggaaact taacactctc gctattctc gtcgtgagat gtttgtttc	1080
	aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa	1140
	attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtacgtatc cgtttatga aaatagcgac	1200
10	ggaaattttgc tttctttaa aggtacacaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa	1260
	cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccccta tggatttgat	1320
	tcagccattt ggtgggagga cgtcggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg	1380
	agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaaat cacagtotgg	1440
	aaaggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat	1500
15	ttctacaaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga	1560
	tatccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggctgtatg gaccaacaga cagagttaaa	1620
	gaaggacaca gcccaccaga ttagttagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc	1680
	actgtgaaag ccatacgat tgcattccc tgcattttgg ccttatgcct ctttgcattt	1740
	gtttacactg tggccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc aagagtgggt gtga	1824

25	<210> 75
	<211> 1818
	<212> DNA
	<213> Homo sapiens
	<300>
	<302> MT4MMP
30	<310> AB021225
	<400> 75
	atgcggcgcc ggcgcagcccg gggacccggc cgcgcgcccc cagggcccg actctcgccg 60
	ctgcccgtgc tgccgctgca gctgctgctg ctgctggcgca tggggacccg cggggggatgc 120
35	gcccgcggg aacccgcgcg ggcgcggcgg gacctcagcc tgggagtgga gtggctaaagc 180
	aggttcggtt acctggccccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
	ctgtctaagg ccatcacagc catgcagcag tttgtggcc tggaggccac cggcatactcg 300
	gacgaggcca ccctggccct gatgaaaacc ccacgctgtc ccctgcccaga cttccctgtc 360
	ctgaccaggc ctcgcaggag acgcccaggct ccagccccca ccaagtggaa caagaggaac 420
40	ctgtcggtga ggttccggac gttccacccg gactcaccac tggggcacga cacggtgctg 480
	gcactcatgt actacgcctt caaggtctgg agcgacattg ccccccgtaa cttccacagag 540
	gtggccggca gcaccggccg catccagatc gacttctcca aggcgcacca taacgacggc 600
	tacccttcgc acgcccggcg gcacccgtgc cagcccttct tcccccggcca ccaccacacc 660
	gcccggatca cccactttaa cgatgacgag gcttggaccc tccgttccctc ggatgcccac 720
45	gggatggacc tgggttgcgt ggctgtccac gagtttggcc acgcatttgg gttaaaggccat 780
	gtggccgtcg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccgggtgg tgaccggctg 840
	cgctacgggc tcccctacga ggacaagggtg cgcgtctggc agctgtacgg tggcggggag 900
	tctgtgtctc ccacggcgca gcccggaggag cttccctgtc tgccggagcc cccagacaaac 960
	cggtccacgc ccccgccccag gaaggacgtg ccccacagat gcagactca ctttgacgcg 1020
50	gtggcccgaga tccgggggtga agtttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcccgtgacg 1080
	cgggacccggc acctgggtgc cctgcagccg gcacagatgc accgttctg gccccggctg 1140
	ccgctgcacc tggacagcgt ggacggcgta tacgacgcga ccagcgacca caagatgtc 1200
	ttctttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgttagagga aggatacccg 1260
	cgccccgtct ccgacttcag cttcccgctt ggccgcacatcg acgctgcctt cttctgggg 1320
55	cacaatgaca ggacttattt cttaaggac cagctgtact ggcgcctacga tgaccacacg 1380
	aggcacatgg accccggcta ccccgccccag agccccctgt ggagggggtgt cccagacacg 1440
	ctggacgacg ccatgcgtc gtccgacggt gccttctact tcttccgtgg ccaggagtag 1500
	tggaaagtgc tggatggcga gctggagggtg gcacccgggt acccacagtc cacggccccc 1560
	gactggctgg tggatggaga ctcacaggcc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620
60	gcagaggggc cccggcccccc tccaggacaa catgaccaga ggcgcctcgaa ggacggttac 1680
	gagggtctgct catgcacccctc tggggcatcc tctccccccgg gggcccccagg cccactggtg 1740
	gtgcccacca tgctgctgtc gctgcccggca ctgtcaccacag ggcgcctgtg gacagcgcc 1800

caggcccctga cgctatga 1818

5 <210> 76
 <211> 1938
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 10 <300>
 <302> MT5MMP
 <310> AB021227
 <400> 76
 atgccgagga gccggggcgg ccgcggccgag ccggggccgc cgccggccgc gccggccgcg 60
 15 ggccaggccc cgcgctggag ccgcggccgcg gtccctgggc ggctgctgtct gctgctgtc 120
 cccgcgtct gctgcctccc gggcgccgcg cggggcgccgc cggcgccgcg gggggcagg 180
 aaccgggcag cgtggcggt ggcgggtggcg cggggcgacg agggggaggc gcccctcgcc 240
 gggcagaact gttaaagtc ctatggctat ctgtttccct atgactcagc ggcattctgcg 300
 20 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacggatc 360
 cccgtcaccg gtgtgttggta tcagacaacg atcgagtggta tgaagaaacc ccgatgtgg 420
 gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaaca agcgctatgc cctgactgga 480
 cagaagtggta ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
 25 gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gcttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
 ctgacccctt aagaggtgcc ataccatgag atcaaaaatg accggaaagga ggcagacatc 660
 atgatcttt ttgcttctgg ttccatggc gacagctcc cattgtatgg agaaggggga 720
 30 ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacaccca ctttgactcc 780
 gatgagccat ggacgctagg aaacggcaac catgacggga acgacccctt cttggtggt 840
 gtgcatgagc tgggccacgc gctggactg gagcactcca gcgacccca cgccatcatg 900
 gccccttctt accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
 35 ggcacccaga agatctatgg acccccagcc gaggctctgg agccacacaag gccactccct 1020
 acactccccg tccgcaggat ccactccaca tcggagagga aacacggcgcg ccagccagg 1080
 cccctccggc cggccctcg 60
 40 gacggcaact tcaacacatgt ggccctcttc cggggcgaga ttttgcattt taaggatcgc 1200
 tggttctggc gtctgcgca taaccggatgt caggagggtt accccatgca gatcgagcag 1260
 45 ttcttggaaagg gcctgcctgc ccgcacgcgac gcacccatgt aaaggccga tggagat 1320
 gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtt ttaaggagg tgacgggtggc gcctgggtac 1380
 ccccacagcc tggggggagct gggcagctgt ttgccccgtt aaggcattga cacagctctg 1440
 cgctgggaac ctgtgggcaac gacctactt ttcaaaaggcg agcggtaactg ggcctacagc 1500
 gaggagccgc gggccacccg ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaaggccatc 1560
 50 ccacaggctc cccaaggaggc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta ttcttacaag 1620
 ggccgggact actggaaagt tgacacccag aaactgagcg tggagccagg ctacccgcgc 1680
 aacatcttcg gtactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagccgcg gaaggagccg 1740
 cggctggccc agacgcacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgt 1800
 aacccgtgg ccgtggcat cccctgcattt ctgtccctct gcacccctgt gctggctac 1860
 55 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagccctt tcacccacta taagccggca 1920
 gtccaggaat ggggtgtga 1938

<210> 77

50 <211> 1689
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>

55 <302> MT6MMP
 <310> AJ27137

<400> 77

60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgctggcacc gcccggccgc 60
 gccccgaaggc cctcgccgcg ggacgtgagc ctggggcggtt actggctgac tcgctatgg 120
 tacctggccgc caccggccacc tgccccaggcc cagctgcaga gcccctgagaa gttgcggcat 180
 gccatcaaag tcatgcagag gttcgggggg ctggccggaga ccggccgcgt ggacccagg 240

acagtggcca ccatgcgtaa gccccgtgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcaggc ggcgtcgccg gtacgtctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360
 acatggaggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 5 ctcatgagat atgcccgtat ggcctgggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
 gattcccccc agggccagga gcccgcacatc ctcatgcact ttgcccgcgc cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
 caccatctt cccgggacac tcactttgac gatgaggaga cctgactt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggaccgcacct gtttgcctg gctgtccatg agtttggcca cggccctggc 720
 10 ctggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccgggtggc 780
 gaccctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgtat gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaacccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccggcccg 900
 ccccgccct cggccacaca cagcccatcc ttccccatcc ctgatcgatg tgagggaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa acttttttct tcaaaggccc ctggtttgg 1020
 15 cgccctccagc cctccggaca gctgggttcc cccgcgaccgc cacggctgca cccgcttgg 1080
 gaggggctgc ccccccagggt gagggtggg caggccgcct atgcctggca cccgagacggc 1140
 cgaatccctcc tttagcgg gccccagttc tgggttccagg gacccggca gctggaggggc 1200
 ggggcccccc cgctcacggc gctggggctg ccccccgggag aggagggtggc cggccgttgc 1260
 tcgtggccac agaacggggaa gacctacctg gtccgcggcc ggcagttactg ggcgtacgac 1320
 20 gaggcgccgg cgcgccccggc ccccggttcc cctcgcgacc tgaggctctg ggaaggcgccg 1380
 ccccccctccc ctgacgtatgt caccgtcagc aacgcagggtg acacctactt cttcaaggggc 1440
 gcccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccc agccggacgc ccccccaggccc 1500
 atggggccca actggcttggc ctgccccggc ccgagctctg gtccggccgc ccccaaggccc 1560
 cccaaagcga cccccgtgtc cggaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 25 ggacgttggc ctgctccat cccgctgctc ctcttgcctt tgctgggtggg ggggttagcc 1680
 tccccgttgc 1689

30 <210> 78
 <211> 1749
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> MTMMP
 <310> X90925

<400> 78
 atgtctcccg ccccaagacc ctccctgttgc tccctgcctcc ccctgctcac gctcgccacc 60
 gcgctcgccct ccctcggttc ggcccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120
 40 caaatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtacccaca cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagccgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcac tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgcacaca 420
 45 tacgaggccca ttgcgaaggc gttccgcgtg tgggagatgt ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgcctt atgcctatcc cccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatctt 540
 tttggccagg gcttccatgg cggacacgc cccttcgtatg gtggggccgg cttccctggcc 600
 catgcctact tcccaggcccc caacattggc ggagacaccc actttgactc tgccgagcc 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatggc aatgacatct tcctgggtggc tggcacaag 720
 50 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgcacccctt cggccatcat ggcacccctt 780
 taccagtggc tggacacggc gaattttgtt ctgcccgtatg atgaccgcgg gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tccccggcctt ctgttccatgg taaacccaaa aacccacccctt atggggccaa catctgtgac 960
 55 gggaaactttt acaccgtggc catgctccgc gggggatgtt ttgttccaa ggagcgctgg 1020
 ttctggccggg tgaggaataa ccaagtgtatg gatggatacc caatgcccattt tggccagttc 1080
 tggccggggcc tgcctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattgttc 1140
 ttcttcaaaatg gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgtt ccctggaaacc tggctacccc 1200
 aagcacatca agggagctggg ccgaggggctg cctaccgaca agattgtatgc tgctcttcc 1260
 tggatggccca atggaaagac ctacttctt cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 60 gagctcaggc cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctgggaa agggatccct 1380
 gagtctccca gagggttcatc catgggcagc gatgaagttt tcacttactt ctacaaggggg 1440
 aacaaatactt gggaaatttcaaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaaggcca 1500

5 gcccgtgggg actggatggg ctgcccatacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggct 1620
gcccgtgtgc tgccccgtgct gctgctgctc ctgggtgtgg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680
ttcttcagac gcoatggac ccccaggcgta ctgctctact gccagcggttc cctgctggac 1740
aagggtctga 1749

10 <210> 79
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> FGF1
<310> XM003647

20 <400> 79
atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcg agcagccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
aacggcaacc tggtgatat cttctccaaa gtgcgcatact tcggcctcaa gaagcgcagg 180
ttgcggcgcc aagatccccca gctcaagggt atagtgcacca gtttatattg caggcaaggc 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
tctacactct tcaacacctat accagtggga ctacgtgttgc ttgcacatcca gggagtgaaa 360
acagggttgt atatagccat gaatggagaa gtttacctt acccatcaga actttttacc 420
25 cctgaatgca agtttaaaga atctgtttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaaggggcaa 540
gctatgaaag ggaacagagtt aaagaaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcc 600
tttggaaatgtt ccatgttaccg agaaccatct ttgcattatgt ttggggaaac ggtcccgaag 660
30 cctgggtgtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaaacca 720
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

35 <210> 80
<211> 468
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF2
<310> NM002006

45 <400> 80
atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcggc aggatggcg cagcggcgcc 60
ttccccgcgg gcaacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
ctgcgcatacc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaaggagt gtgtgctaac 240
cgttacctgg ctatgaagga agatgaaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
50 tggtttcttt ttgaacgatt ggaatctaataaactacaata cttaccggc aaggaaatac 360
accagtttgtt atgtggact gaaacgaact gggcgtata aacttggatc caaaacagga 420
cctgggcaga aagctataact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

55 <210> 81
<211> 756
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <300>
<302> FGF23
<310> NM020638

<400> 81

atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tttgccttgc gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtcctcagag cctatccaa tgcctccccca ctgctcggt ccagctgggg tggcctgatc 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg cacccatca gaccatctac agtgcctgt tgatcagatc agaggatgct 240
 5 ggctttgtgg tgattacagg tgcgtatgagc agaagatacc tctgcatggta tttcagagggc 300
 aacattttg gatcacacta ttgcgaccgg gagaactgca gtttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctgggtcag tctgggcccgg 420
 gcgaaagagag cttccctgcc aggcataaac ccaccccccgt actcccaagtt cctgtccccgg 480
 10 aggaacgaga tccccctaa tcaacttcaac acccccatac cacggcggca caccgggagc 540
 gccgaggacg actcgaggcg ggacccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggcccccgg cttccctgttc acaggagctc ccgagcggccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgaccat taggggtggt cagggggcggt cgagtgaaca cgcaacgttgg gggAACgggc 720
 ccggaaggct gccggccctt cgccaagttc atcttag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgt actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgcggcg cgatgcgggc gcccgtggcg gcgtctacga gcacccctggc 120
 ggggcgcggcc ggcgcggcaa gctctactgc gccacgaagt accaccccttca gctgcaccccg 180
 30 agcggccggcg tcaacggcag cttggagaac agcgcctaca gtattttggta gataacggca 240
 gtggaggtgg gcatttgcgcatcagggtt ctcttctccg ggcgttaccc ggcattgttggac 300
 aaggggggac gactctatgc ttccggagcac tacagcggcc agtgcgaggtt tttggagccgg 360
 atccacgac tggctataa tacgtatgcc tcccggtctgt accggacgggt gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgcggag agactgtggt acgtgtctgtt gaaacggcaag 480
 35 cgcgtgttgg accacaggga ccacagatg gtgcggcagc tacagagtgg gttccctggcc 540
 cccccctggta aggggttcca gccccgacgg cggcggcaga agcagagccc ggataaacctg 600
 gagccctctc acgttcaggc ttccggactg ggctcccttccag tggaggccag tgcgcactag 660

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt cttccctctt cttccctttt ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggt 60
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaaggc caacccggac cgcgtccac tgatggaaac 120
 cttataggtct ccacgcggcag acagagcagc agtagcgtt tgccttccct ttctgcctcc 180
 tcctcccccgg cagttctctt gggcggccaa ggaagtgggt tggagcagag cagtttccag 240
 55 tggagcccccgg cggggcggcc gaccggcggc ctctactgcgatggccat cgggttccat 300
 ctgcagatct accccggatgg caaaggtaat ggttccacaa aagccaaatat tttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgtgtgtc tcagggtt gtaggaatac gaggagttt cagcaacaaa 420
 ttttttagcgt tgtaaaaaaa agggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 60 actgaaaaaa cagggcggga gtggatgtt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacgaa 600
 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctacc tttttttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttcttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccaccc 720
 agccctatca agtcaaagat tccctttctt qcacctcggaa aaaataccaa ctcagtggaa 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

15 <400> 84
 atgggcagcc cccgcgtccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggc cctctgcctc 60
 caagcccaagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctgggtacgg atcagctcag cggccgcctc atccggaccc accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcatac acgccatggc agaggacggc 240
 gacccttcg caaagctcat cgtggagacg gacaccttg gaagcagagt tcgagtccga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcata aacaagaagg ggaagctgat cgccaaagagc 360
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggta atggccttca cccgcaaggg cgggccccgc 480
 aagggtctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgg 540
 ggccaccaca ccacccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gccccttacg 600
 25 cgcagcttc gggcagccca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

30 <210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

40 <400> 85
 atggtcagct ggggtcggtt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gccccggccct ctttcaggtt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggt 180
 45 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatgggt gcacttgggg 240
 cccaaacata ggacagtgc tattggggag tacttgcaga taaaggcgc cacgcctaga 300
 gactccggcc tctatgttta tactgcaggc aggactgttag acatgtaaac ttggtaactc 360
 atggtaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgtatc aggtgacac cgatggcgc 420
 gaagatggatg tcagtggaaa cagtaacaaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 50 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gggcccaaca ctgtcaagtt tcgctgccca 540
 gccggggggga acccaatgcg aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gacatcgca ttggaggctca caaggatcga aaccagcac ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggaa aaattataacc tttgtggggg agaatgaata cgggtcoatc 720
 aatcacacgt accaccttggaa tttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
 55 ggactgcggg caaatgcctc cacagtggc ggaggagacg tagagttgt ctgcaaggtt 840
 tacagtgtatc cccagccccca catccagtgg atcaagcactc tggaaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacggggcccg acgggctgcctt ctacccatgg tttctcaagg ccgcgggtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttctt ctatattcgg aatgtaaactt ttgaggacgc tggggaaat 1020
 acgtgcttgg cgggttaattt tattggata tcccttcact ctgcattgtt gacagttctg 1080
 60 ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gttccccag actacctggaa gatagccatt 1140
 tactgcatacggg tttcttccat aatccctgtt atgggtggtaa cagtcatttcgtt gtggccatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaaa 1260
 cgtatcccccc tgcggagaca ggttaacagtt tcggctgatc ccagctccctc catgaactcc 1320
 aacaccccccggc tgggtggat aacaacacgc ctctttccaa cggcagacac ccccatgtcg 1380
 65 gcagggggtctt ccgagttatgc aacttcagag gacccaaat gggagttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaaggccccctt gggagaaggt tgctttggc aagtggtcat ggcggaaagca 1500
 gtggaaatttgc acaaagacaa gcccacaggag gcggtcaccc tggccgtgaa gatgttggaaa 1560

5	gatgatggca	cagagaaaaga	cccttctgtat	ctgggtgtca	agatggagat	gatgaagatg	1620
	attgggaaac	acaagaatat	cataaaatctt	cttggagct	gcacacagga	tgggcctctc	1680
	tatgtcatag	tttagtatgc	ctctaaaggc	aacctccgag	aataacctcg	agcccggagg	1740
	ccaccggga	tggagtactc	ctatgacatt	aaccgtgttc	ctgaggagca	gatgacettc	1800
	aaggacttgg	tgtcatgcac	ctaccagctg	gccagaggca	tggagtactt	ggcttcccaa	1860
	aaatgtattc	atcgagattt	agcagocaga	aatgttttg	taacagaaaa	caatgtgtat	1920
	aaaatagcag	actttggact	cggcagagat	atcaacaata	tagactatta	caaaaagacc	1980
	accaatgggc	ggcttccagt	caagtggatg	gtccagaag	ccctgtttga	tagagtatac	2040
10	actcatcaga	gttagtgtctg	gtcttcggg	gtgttaatgt	gggagatctt	cacttttaggg	2100
	ggctcgcct	accaggat	tccctggag	gaactttta	agctgctgaa	ggaaggacac	2160
	agaatggata	agccagccaa	ctgcaccaac	gaactgtaca	tgatgtatg	ggactgttgg	2220
	catcgatgc	cctcccgagag	accaacgttc	aaggcgttgg	tagaaagactt	ggatcgaatt	2280
	ctcaactctca	caaccaatga	ggaataacttg	gacctcaggg	aacctctcg	acagtattca	2340
	cctagttacc	ctgacacaag	aagttttgt	tcttcaggag	atgattctgt	tttttctcca	2400
15	gaccccatgc	cttacgaacc	atgccttcct	cagtatccac	acataaacgg	cagtgtaaaa	2460
	acatqa						2466

20 <210> 86
<211> 2421
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

25 <300>
<302> FGFR3
<310> NM000142

<400> 86		atgggcgccc	ctgcctgcgc	cctcgcgctc	tgcggtggcg	tggccatcg	ggccggcgcc	60
30		tcctcgaggt	ccttggggac	ggagcagcgc	gtcggtgggc	gagcggcaga	agtcccgggc	120
	ccagagcccc	gccagcagga	gcagttggtc	ttcggcagcgc	gggatgctgt	ggagctgagc	180	
	tgtccccccg	ccgggggtgg	tcccattggg	cccactgtct	gggtcaagga	tggcacaggg	240	
	ctggtgccct	cggagcgtgt	cttggtgggg	ccccagcggc	tgcaaggtgt	aatgcctcc	300	
35	cacgaggact	ccggggccta	cagctgcccgg	cagcggctca	cgcagcgcgt	actgtgccac	360	
	ttcagtgtgc	gggtgacaga	cgctccatcc	tcgggagatg	acgaagacgg	ggaggacgag	420	
	gctgaggaca	caggtgtgg	cacaggggcc	ccttaactgga	cacggcccg	gcggatggac	480	
	aagaagctgc	tggcggtcc	ggccgccaac	accgtccgc	tccgtgc	agccgctggc	540	
	aaccactc	cctccatctc	ctggctgaag	aacggcaggg	agttccgcgg	cgagcacccg	600	
40	attggaggca	tcaagctgc	gcatcagcag	tggagcttgc	tcatggaaag	cgtgtgccc	660	
	tcggaccgcg	gcaactacac	otgcgtcgt	gagaacaagt	ttggcagcat	cggcagacg	720	
	tacacgctgg	acgtgctgg	gcgctcccc	caccggccca	tcctgcaggc	ggggctgccc	780	
	gccaaccaga	cggcgggtct	ggcagcgcac	gtggagttcc	actgcaaggt	gtacagtac	840	
	gcacagcccc	acatccagtg	gctcaagcac	gtggaggtga	acggcagcaa	gtggggcccg	900	
45	gacggcacac	cctacgttac	cgtgctcaag	acqgcccgg	ctaaccaccac	cgacaaggag	960	
	ctagagggttc	tctccttgca	caacgtcacc	tttgaggacg	ccggggagta	cacctgcctg	1020	
	gcccccaatt	ctattgggtt	ttctcatcac	tctgcgtggc	tggtgggtct	gccagccgag	1080	
	gaggagctgg	tggaggctga	cgaggccggc	agtgtgtatg	caggcatcct	cagctacggg	1140	
	gtgggcttct	tcctgttcat	cctgggtggt	gcccgtgtga	cgtctgcgc	cctgcgcagc	1200	
50	ccccccaaga	aaggcctggg	ctccccacc	gtgcacaaga	tctccgcct	cccgctcaag	1260	
	cgacagggtgt	ccctggagtc	caacgcgtcc	atgagctcca	acacaccact	gtgcgcac	1320	
	gcaaggctgt	cctcaggggg	gggccccacg	ctggccaaatg	tctccgagct	cgagctgcct	1380	
	gccgacccca	aatgggagct	gtctcgggcc	cggctgaccc	tgggcaagcc	ccttggggag	1440	
	ggctgcttcg	gccaggtgg	catggccggag	gcccattggca	ttgacaagga	ccggggccgc	1500	
55	aaggcctgtca	ccctagccgt	gaagatgtcg	aaagacgtat	ccactgacaa	ggacctgtcg	1560	
	gacctgggtgt	ctgagatgg	gatgtatgg	atgatcggga	aacacaaaaaa	catcatcaac	1620	
	ctgtctggcg	cctgcacgca	gggcgggccc	ctgtacgtgc	tggtggagta	cgcggccaa	1680	
	ggtaacctgc	gggagttct	ggggccgg	ggggcccccgg	ggctggacta	ctcccttcgac	1740	
	acctgcaagc	cgcggagga	gcagctcacc	ttcaaggacc	tggtgtcctg	tgcctaccag	1800	
	gtggcccggg	gcatggagta	cttggcctcc	cagaagtgc	tccacaggga	cctggctgccc	1860	
60	cgcaatgtgc	tggtgaccga	ggacaacgtg	atgaagatcg	cagacttcgg	gtggcccg	1920	
	gacgtgcaca	acctcgacta	ctacaagaag	acaaccaacg	gccggctgccc	cgtgaagtgg	1980	
	atggcgctcg	aggccttgtt	tgaccqagtc	tacactcacc	agagtgacgt	atggtcctt	2040	

5	ggggtcctgc	tctgggagat	cttcacgctg	gggggctccc	cgtaccccg	catccctgtg	2100
	gaggagctct	tcaagctgct	gaaggagggc	caccgcattg	acaagccgc	caactgcaca	2160
	cacgacctgt	acatgatcat	gcgggagtgc	tggcatgcgg	cgccctccca	gaggcccacc	2220
	ttcaagcagc	tggtggagga	cctggaccgt	gtccttaccc	tgacgtccac	cgacgagttac	2280
	ctggacctgt	cggcgccctt	cgagcagttac	tccccgggtg	gccaggacac	ccccagctcc	2340
	agctccctag	gggacgactc	cgtgttgcc	cacgacctgc	tgccccggc	cccaccacgc	2400
	agtgggggct	cgcggacgtg	a				2421
10	<210> 87						
	<211> 2102						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> HGF						
	<310> E08541						
	<400> 87						
20	atgcagaggg	acaaaggaaa	agaagaata	caattcatga	attcaaaaaa	tcagcaaaga	60
	ctacccta	aaaatagat	ccagcactga	agataaaaac	aaaaaaagtg	aataactgcag	120
	accaatgtgc	taatagatgt	acttagaata	aaggacttcc	attcaacttgc	aaggcttttg	180
	tttttgataa	agcaagaaaa	caatgcctct	gttccccctt	caatagcatg	tcaagtggag	240
	tggaaaaaaa	atttggccat	gaatttgacc	tctatgaaaa	caaagactac	attagaaaact	300
25	gcattttgg	taaaggacgc	agtcatacgg	gaacagtatc	tatcaactaag	agtggcatca	360
	aatgtcagcc	ctggagttcc	atgataccac	acgaacacag	ctttttgcct	tcgagctatc	420
	ggggtaaaga	cctacaggg	aactactgtc	gaaatcctcg	aggggaagaa	gggggaccct	480
	gggtttcac	aagcaatcca	gaggtacgt	acgaagtctg	tgacatttcct	cagtgttcag	540
	aagttgaatg	catgacctgc	aatggggaga	gttatcgagg	tctcatggat	catacagaat	600
30	caggcaagat	ttgtcagcgc	tgggatcattc	agacaccacca	ccggcacaaa	ttcttgccctg	660
	aaagatatacc	cgacaaggcc	tttgatgata	attattgcgg	caatcccgt	ggccagccga	720
	ggccatgggt	ctatactctt	gaccctcaca	cccgctggga	gtactgtgc	attaaaacat	780
	gctgctgacaa	tactatgaat	gacactgtat	ttcctttgg	aacaactgaa	tgcattccaag	840
	gtcaaggaga	aggctacagg	ggcactgtca	ataccatttg	aatggaaatt	ccatgtcagc	900
35	gttgggattc	tcagtatcct	cacgacatg	acatgactcc	tggaaaattc	aagtgcagg	960
	acctacgaga	aaattactgc	cgaaatccag	atgggtctga	atcaccctgg	tgttttacca	1020
	ctgatccaaa	catccgagtt	ggctactgtc	cccaaattcc	aaactgtat	atgtcacatg	1080
	gacaagattg	ttatcggtgg	aatggcaaaa	attatatggg	caacttatcc	caaacaagat	1140
	ctggactaac	atgttcaatg	tgggacaaga	acatggaaag	cttacatgt	cataatcttct	1200
40	gggaaccaga	tgcaagtaag	ctgaatgaga	attactgcgg	aaatccagat	gatgatgtctc	1260
	atggaccctg	gtgctacacg	ggaaatccac	tcattccctt	ggattattgc	cctatttctc	1320
	gttgtgaaag	tgataccaca	cctacaatag	tcaatttaga	ccatcccgta	atatcttgc	1380
	ccaaaaggaa	acaattgcga	gttgtaaaatg	ggattccaaac	acgaacaaac	ataggatgga	1440
	tggtagttt	gagatacaga	aataaacata	tctgcggagg	atcattgata	aaggagagtt	1500
45	gggttcttac	tgacgcacag	tgtttccctt	ctcgagactt	gaaagattat	gaagcttggc	1560
	tttgaattca	tgtatgtccac	ggaagaggag	atgagaaaatg	caaacaggtt	ctcaatgttt	1620
	cccagcttgt	atatggccct	gaaggatcag	atctggttt	aatgaagctt	gccaggcctg	1680
	ctgtccttgg	tgtatggttt	agtagcattt	atttacctaa	ttatggatgc	acaattccctg	1740
	aaaagaccag	ttgcagtgtt	tatggctggg	gctacactgg	attgtatcaac	tatgtggcc	1800
50	tattacgagt	ggcacatctc	tatataatgg	gaaatgagaa	atgcagccag	catcatcgag	1860
	ggaaggtgac	tctgaatgag	tctgaaatat	gtgctggggc	tggaaaagatt	ggatcaggac	1920
	catgtgaggg	ggattatgtt	ggcccacttgc	tttgcgtgg	acataaaaatg	agaatggttc	1980
	ttgggtgtcat	tgttccctgg	cgtggatgt	ccattccaaa	tcgtcctgg	atttttgtcc	2040
	gagtagcata	ttatgcaaaa	tggatacaca	aaattatttt	aacatataag	gtaccacagt	2100
55	ca						2102
	<210> 88						
	<211> 360						
60	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						

<300>
<302> ID3
<310> XM001539

5 <400> 88
atgaaggcgc tgagcccggt ggcggctgc tacgaggccg tgcggacgc 60
agtctggcca tcgccccggg ccgagggaaag gcccggcag ctgaggagcc gctgagctt 120
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgctgc ctcggaaac tggtaaccgg agtcccggaga 180
ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacactg 240
10 caggtatgcc tggccgagcc agccctggc cccctgtatg gcccccaacct tcccatccag 300
acagccgagc tcactccggc acttgtcata tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

15 <210> 89
<211> 743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <300>
<302> IGF2
<310> NM000612

<400> 89
atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ctttcttggc cttcgccctcg 60
25 tgctgcatttgc ctgttaccg ccccaactgag accctgtgcg gcccggagct ggtggacacc 120
ctccaggatcg tctgtgggaa cccggcttc tacttcagca gccccggcaag ccgtgtgagc 180
cgtcgccatcg gtggcatcg tggaggatgc tggttccgca gctgtgaccc gggccctctg 240
gagacgtact gtgctacccccc cgccaagtcc gagaggggacg tgcgacccccc tccgaccgtg 300
30 cttccggaca acttcccccag ataccctgt ggcaagttt tccaatatga caccctggaaag 360
cagtccacccc agcgcctgcg caggggcctg cttcccttc tgcgtgccccg cccgggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcacccgtcc cctgattgt 480
ctacccaccc aagaccccgcc ccacgggggc gcccccccaag agatggccag caatcggaag 540
tgagcaaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg ggcgcaccat cctgcagccct cctccctgacc 600
35 acggacgttt ccatcagggtt ccatccggaa aatctctcggt ttccacgtcc ccctggggct 660
tctcctgacc cagtcccccgtt gcccccgcctc cccgaaacag gctactctcc tggccccct 720
ccatcgggctt gaggaagcac agc 743

40 <210> 90
<211> 7476
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> IGF2R
<310> NM000876

<400> 90
atggggggccg ccgcggggccg gagcccccac ctggggcccg cgcccgccccg ccggcccgac 60
50 cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgcgtcgctg ccccgccgtc cacgcaggcc 120
caggccgccc cggtccccga gctgtcagt tatacatggg aagctgtga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtggaa agtgtggata ttgtccagtg cggggccatca 240
agtgtgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatac attcaagtggg tgactctgtt 300
55 ttgagaagtg caaccagatc tctccctggaa ttcaacaccaa cagttagctg tgaccagcaa 360
ggcacaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtggaaaaac cctggaaact 420
cctgaatttg taactgcac agaatgtgtg cactacttt agtgaggac cactgcagcc 480
tgcaagaaag acatatttaa agcaataaag gaggtgcatt gctatgttt tgatgaagag 540
60 ttcggaaagc atgatctcaa tcctctgtc aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctctt attcatcaat gttgttagag acatagacac actacgagac 660
ccaggttac agctgcgggc ctgtcccccc ggcactgcgg cctgcctgtt aagaggacac 720
caggcgtttt atgttggcca gccccggac ggactgaagc tggtgccaa ggacaggctt 780
gtcctgagtt acgtgaggga agaggcagga aagctagact tttgtatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatgg	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaaactgcgc	ctatgaaatt	gagtggattt	ctgagttatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcga	agcaggatgt	ctccatagac	1020
5	ctcacaccac	ttgcccagag	cgaggatca	tcctatattt	cagatggaaa	agaatattt	1080
	ttttatgg	atgtctgtgg	agaaaactgaa	atacagttt	gtataaaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaag	tgaaaaagag	cgataacctt	caagtcaaa	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagaccc	accttgcata	atttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggt	gagcgtcata	aacttgcgt	gcaataaaa	cgcaggtaac	1320
10	gatggggaaa	gaactcctgt	attcacagg	gagggtgact	gcacactt	tttcacatgg	1380
	gacacggaaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctgg	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	titttattaa	tatttgcac	1560
15	agagtgcgtc	aggaaggca	ggcacagagg	tgtcccgagg	acgcggcagt	gtgtgcagt	1620
	gataaaaaatg	gaagtaaaaa	tctggaaaaa	tttatttct	ctccatgaa	agagaaagga	1680
	aacattcaac	tctcttattt	agatgggtat	gattgtgg	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgca	gccagggtat	ctggaaagt	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaaggcg	gttgctttt	tgagtttgc	tggcgcacag	ctggggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggcttt	gactcccagg	cagggtttt	ttttgactt	1920
20	tcacctctca	caaagaaaaa	tggccttat	aaagttgaga	caaagaagta	tgactttat	1980
	ataaaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgcccag	2040
	gtggcaaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaa	ttgggtctga	gtatgcgaa	gttttcatat	2100
	tatgtggga	tgatccact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	caccttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggctccct	2220
25	gaatatcagg	aaggagataa	ctccacacta	aacttccgt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
	ccggaggagc	ccctggaat	cgtatgtacc	gacccttca	cgctggagca	gtacgaccc	2340
	tccagtcgtt	caaaatctga	agggtgcctt	ggaggaaact	ggtatgcct	ggacaactca	2400
	ggggaaacatg	tcacgtggag	gaaataactac	attaaatgtt	gtcgccctt	gaatccagt	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggcttc	catgaaatgt	atgaaaaaga	tcagggctcc	2520
30	ttcactgtt	tggtttccat	cagtaatgg	ggaatggc	agacggccc	ggtgggtt	2580
	gacagcggca	gcctccttct	ggaataacgt	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgctctgt	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctca	ctgggagtgt	gtggtcagg	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gcttataag	ggatcccaac	2820
35	agtggatttg	tgtttatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatccct	2940
	ggaaaaacctg	cttctggctg	tgagggagaa	acccaaactg	aagagctaa	gaattggaa	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaa	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagagg	cttcatact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgcca	gttaccgcgt	atgtttt	cgtccgctt	3120
40	gtttgcaatg	atgatgttt	ctcaggccc	ctcaatttcc	tgcataaga	tatcgactt	3180
	gggcaaggga	tccgaaacac	ttacttgc	tttggaaacc	cggtggcct	tgttccctt	3240
	ccagtggact	gccaagtcc	cgaccctgg	gaaaatgt	acgacccgt	tggcctaagc	3300
	acagtccagg	aaccttggac	ggctgttgc	acctctgtc	atgggagaa	gaggactt	3360
	tatttgcgg	tttgcata	tctcccttac	attctgttgc	gccaggccag	cgcagtgggg	3420
45	tcttgcgtt	tgtcagaagg	caatagctgg	atctgggt	tggtgcagat	gagtccccaa	3480
	ggccggcga	atggatctt	gaggatcat	tatgtcaac	gtgacaatgt	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgatgt	gctcagat	cggttcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgcgtt	cgtgtttatc	tggagaact	tggaaatgc	tcccgttgc	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgaccc	3720
50	aagccctgg	gcctcaacga	caccatcg	agcgctgg	aatacactt	ttacttccgg	3780
	gtctgtgg	agcttcc	agacgtctgc	cccacaatg	acaagtcc	ggtggctcc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcg	accgcagg	tttcaca	tggcagg	cctgactc	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttgcattaa	atgaacttca	cgggggggg	cacttgc	3960
	aaggtttattc	agcgctcc	agccatctt	ttctactgt	accgcggc	ccagcggcca	4020
55	gtatccat	aggagactt	agattgtt	tacttgc	atgtggc	gcagtatg	4080
	tgcccac	tcgatctg	tgaatgtt	ttcaaaatg	gggctgg	ctccatcg	4140
	ctctcg	tgtcaagg	cagtgaca	tgggaagg	tcactgg	gggggaccc	4200
	gagcactacc	tcatcaat	ctgcaatgt	ctggccccc	aggctgg	tgagccgt	4260
	cctccagaag	cagccgcgt	tctgctgg	ggctcca	ccgtgaa	ccgcagggt	4320
	agggacggac	ctcagtgg	agatggcata	attgtcc	aatacgtt	tggcgactt	4380
60	tgtccagat	ggattcgaa	aaagtcacc	accatccg	tcac	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatgtt	catcagcg	gtggaggact	gtgagta	ctttgcctt	4500
	cccacagcc	caggctgtcc	catgaag	aacgagcat	atgactg	ggtcacca	4560

	ccaagcacag	gacacacctgtt	tgatctgago	tccttaaagt	gcagggcggg	attcacagct	4620
	gcttacagcg	agaagggggtt	ggtttacatg	agcatctgt	gggagaatga	aaactgcct	4680
	cctggcgtgg	gggcctgctt	tggacagacc	aggattagcg	tgggcaaggc	caacaagagg	4740
	ctgagatacg	tggaccaggt	cctgcagctg	gtgtacaagg	atgggtcccc	ttgtccctcc	4800
5	aaatccggcc	tgagctataa	gagtgtgatc	agtttctgt	gcaggcctga	ggccgggcca	4860
	accaataggc	ccatgctcat	cicccctggac	aagcagacat	gcactctt	tttctctgg	4920
	cacacgcccgc	tggcctgcga	gcaagcgcacc	aatgttccg	tgaggaatgg	aagctctatt	4980
	gttgacttgt	ctccccttat	tcatcgact	ggtggtttag	aggctttaga	tgagagtgag	5040
10	gatgtatgcct	ccgataccaa	ccctgatttc	tacatcaata	tttgtcagcc	actaaatccc	5100
	atgcacgcag	tgcctgtcc	tgccggagcc	gtgtgtgca	aagtccctat	tgatggtccc	5160
	cccatagata	tcggccgggt	agcaggacca	ccaaatactca	atccaaatagc	aaatgagatt	5220
	tacttgaatt	ttgaaagcag	tactccttg	ttagcggaca	agcatttcaa	ctacacctcg	5280
15	ctcatcgct	ttcactgtaa	gagagggtgt	agcatgggaa	cgcctaagct	gttaaggacc	5340
	agcgagtgcg	actttgtgtt	cgaatgggag	actcctgtcg	tctgtcctga	tgaagtgagg	5400
	atggatggct	gtaccctgtac	agatgagcag	ctcctctaca	gttcaactt	gtccagcctt	5460
	tccacgagca	ccttaaggt	gactcgcac	tcgcgcaccc	acagcgttgg	gttgtgcacc	5520
20	tttgcagtcg	ggccagaaca	aggaggctgt	aaggacggag	gagtcgtct	gctctcaggc	5580
	accaaggggg	catcccttgg	acggctgcaa	tcaatgaaac	tggattacag	gcaccaggat	5640
	gaagcggctg	tttaagttt	cgtgaatggt	gatcgttggc	ctccagaaac	cgatgacggc	5700
	agcagggcga	agctgtgggt	tagcacaact	gcggactacg	acagagacca	catcatagag	5760
25	ttctgcagac	actcaaacag	ctaccggaca	tccagcatca	tatttaagt	cgagtggggc	5820
	gaggacattg	ggaggccaca	agtcttcagt	gaagtgcgtg	gttgtgatgt	tgtgaagat	5880
	tggaaaacaa	aagttgtctg	ccctccaaag	aagttggagt	gcaaattcgt	gacatttgag	5940
	aaaacctacg	acctgcggct	gtctctct	ctcaccgggt	cctgtccct	ccagaaacac	6000
30	ggagtctcgt	actatataaa	tctgtgccag	aaaatataa	aaggccccct	ggctcacaac	6060
	gaaagggcca	gcatttgcag	aaggaccaca	actggtgacg	tccaggtcct	gggctgetct	6120
	cacacgcaga	agctgggtgt	cataggtgac	aaagttgtt	tcacgtactc	gggactcgtt	6180
	ccgtgtggtg	gaaataagac	cgcatccctc	gtgatagaat	tgacctgtac	caaaggttat	6240
35	ggcagacccgt	cattcaagag	gtttgatata	gacagctgca	cttactactt	aaagacgggt	6300
	tccggggctg	cctgcgcctg	gaagccctcag	gagggtgcaga	ttgtgaatgg	cagctgggac	6360
	aaccctataa	atgcaagag	cttcagccct	ggagatattt	attttaagct	gaccatcacc	6420
	tctggggaca	tgaggaccaa	tggggacaac	tacctgtatg	agatccaact	tttcagccat	6480
40	acaagctcca	gaaacccggc	gtgctctgga	gttgcacat	gttgcacat	ttccctccat	6540
	cagcacttca	gtcgaaaagt	tggaaacct	gacaagacca	gttgcacat	gcccacat	6600
	gatctcgatg	tcgtgtttgc	cttctct	aagtgcggaa	gttgcacat	tcaagacggc	6660
	tcttccacca	tcttcttcca	ctgtgaccct	ctgggtggagg	gttgcacat	caagtctgtt	6720
45	cacgagactg	ccgactgcca	gtacctcttc	tcttggtaca	gttgcacat	cgagttcagt	6780
	ggggtgggct	ttgacagcga	gaatcccccgg	gacgacggggc	gttgcacat	gtgtcctctg	6840
	gaacggagcc	aggcagtcgg	cgccgtgctc	agcctgtct	gttgcacat	ggggctgtca	6900
	ctgctggccc	tgttgctcta	caagaaggag	aggagggaaa	gttgcacat	cacctgtcgc	6960
50	acttgctgt	ggagaagttc	caacgtgtcc	tacaaatact	gttgcacat	taagctgacc	7020
	gagacagatg	agaatgaaac	agagtggctg	atgaaagaga	gttgcacat	taaggaagaa	7080
	cagggaaagg	aagggcagga	gaacggccat	attaccacca	gttgcacat	tcctccacgg	7140
	tccctgcatg	gggatgacca	ggacagttag	gttgcacat	gttgcacat	agccctcagc	7200
55	gttcaactcgg	gcaggggagc	tggggcagag	agctcccacc	gttgcacat	agaggtgaaa	7260
	aatgcccttc	aggagcgtga	ggacgatagg	gttgcacat	gttgcacat	cgcacagagc	7320
	aaagggaagt	ccagctctgc	acagcagaag	acagttagct	gttgcacat	gaaggcgagg	7380
	catgacgaca	gcgacgagga	ccttttacac	atctga		gtgtccttc	7440
							7476
60	<210> 91						
	<211> 4104						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> IGF1R						
	<310> NM000875						
	<400> 91						
	atgaagtctg	gttgcacat	ggggctgtca	gttgcacat	gttgcacat	gttgcacat	60

5 gccgcgctct cgcctggcc gacgagtgg aaaaatctgcg ggccaggcat cgacatccgc 120
 aacgactatc agcagctgaa gcgcctggag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac 180
 atcctgctca tctccaaggc cgaggactac cgcagctacc gcttcccaa gctcacggc 240
 attaccgagt acttgcgtct gttccgagtg gtcgcctcg agagcctcgg agacctcttc 300
 5 cccaaacctca cggcatccg cggctggaaa ctcttctaca actacgcctt ggtcatcttc 360
 gagatgacca atctcaaggta tattggctt tacaacctga ggaacattac tcggggggcc 420
 atcaggattg agaaaaatgc tgaccctgt tacctctca ctgtggactg gtcctgtatc 480
 ctggatgcgg tggcaataa ctacattgtg ggaataaagc ccccaaaggaa atgtggggac 540
 ctgtgtccag ggacatggaa ggagaagccg atgtgtgaga agaccacca caacaatgag 600
 10 tacaactacc gtcgctggac cacaacccgc tgccagaaaa tgcgccttcaag cacgtgtggg 660
 aaggcgccgt gcaccgagaa caatgagtgc tgccaccccg agtgcctggg cagctgcagc 720
 gcgcctgaca acgacacggc ctgtgttagt tgccgcctact actactatgc cggtgtctgt 780
 gtgcctgcct gcccgcctaa cacctacagg tttgagggtt ggcgcgtgtt ggaccgtgac 840
 ttctgcgcca acatcctcag cggcgagagc agcgcactccg aggggtttgt gatccacgac 900
 15 ggcgagtgca tgcaggagtg cccctcgcc ttcatccgca acggcagcca gaggatgtac 960
 tgcattccctt gtgaagggtcc ttgcccgaag gtctgtgagg aagaaaaagaa aacaaagacc 1020
 attgattctg ttacttctgc tcagatgctc caaggatgca ccatttcaaa gggcaatttgc 1080
 ctcattaaaca tccgacgggg gaataacatt gttcagagc tggagaactt catggggctc 1140
 20 atcgagggtgg tgacgggcta cgtgaagatc cggcatttcc atgccttggt ctccttgcc 1200
 ttccctaaaaaa accttcgcct catccttagga gaggagcagc tagaaggggaa ttactcccttc 1260
 tacgtccctcg acaaccagaa cttgcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc 1320
 atcaaagcag ggaaaatgtt ctttgccttc aatcccaaatt tatgtgtttc cgaaatttac 1380
 cgcatggagg aagtgcacggg gactaaaggc ggccaaagca aaggggacat aaacaccagg 1440
 aacaacgggg agagacgcctc ctgtgaaagt gacgtctgc atttcacccctc caccaccacg 1500
 25 tcgaagaatc gcatcatcat aacctggcac cggtaccggc cccctgacta caggatgtctc 1560
 atcagcttca ccgttacta caaggaagca ccctttaaga atgtcacaga gtatgtggg 1620
 caggatgcct gggctccaa cagctggaa atggggacgg tggacccctt gcccaacaag 1680
 gacgtggggc cccgcattt actacatggg ctgaaggccct ggactcagta cggcgttac 1740
 30 gtcaaggctg tgaccctcaccatc catggggag aacgaccata tccgtggggc caagagtgag 1800
 atcttgcata ttgcacccaa tgcttcagg tccatc ccttggacgt tcttcagca 1860
 tcgaactcct ctttcaggat aatcgtaag tggacccctc cctctctgc caacggcaac 1920
 ctgagttact acattgtgcg ctggcagcgg cagcctcagg acggctaccc ttaccggcac 1980
 aattactgct ccaaagacaa aatcccatc aggaagtatg ccgcacggcac catcgacatt 2040
 35 gaggaggctca cagagaaccc caagactgag gtgtgtggg gggagaaaagg gccttgcgtc 2100
 gcctgcctaa aactgaagc cgagaagcag gccgagaagg aggaggctga ataccgaaa 2160
 gtctttgaga atttcctgca caactccatc ttctgccttca gacgtggaaag gaagcggaga 2220
 gatgtcatgc aagtggccaa caccaccatg tccagccgaa gcaggaacac cacggccgca 2280
 gacacccata acatcaccga cccggaaagag ctggagacag agtaccctt ctttgagagc 2340
 agagtggata acaaggagag aactgtcatt tctaaccctc ggcctttcac attgtaccgc 2400
 40 atcgatatacc acagctgca ccaacggact gagaagctgg gtcgcagcgc ctccaaacttc 2460
 gtctttgcaaa ggactatgcc cgcagaaggaa gcaatgcaca ttcttggggcc agtgcactgg 2520
 gagccaaggc ctgaaaactc catctttta aagtggccgg aacctgagaa tcccaatggaa 2580
 ttgattctta tttatgtaaat aaaatacggaa tcacaaggatgg aggatgcgcg agaatgtgt 2640
 tccagaccc aatacaggaa gtatgggg gccaagctaa accggcttaa cccggggaaac 2700
 45 tacacagccc ggattcaggc cacaatcttc tctggaaat ggtctggac agatcctgt 2760
 ttcttcatttgc tccaggccaa aacaggatataat tccatctgtatc catcgctctg 2820
 cccgtcgctg tccgtttgtat gttggggatggg ttgtgtatgg tgcgttacgt cttccataga 2880
 aagagaaata acaggcaggct ggggaaatggaa gtgctgtatg cctctgtgaa cccggagttac 2940
 ttcagcgctg ctgtatgtatc ctttcatttgc gttggggatggg tggctggga gaagatcacc 3000
 50 atgagccggg aacttggca ggggtcgat gggatgggtt atgaaggagt tgccaagggt 3060
 gtgggtggaaat atgaacctga aaccagatgt gcccattaaaa cagtgaaacga ggccgcacgc 3120
 atgcgtgaga ggattgagtt tctcaacggaa gcttctgtga tgaaggagtt caattgtcac 3180
 catgtgggtgc gattgtggg tttgtgttcc caaggccagc caacactgggt catcatggaa 3240
 ctgtatgacac gggcgatct caaaatgtt atccggatctc tgaggccaga aatggagaat 3300
 55 aatccagttcc tagcacctcc aaggctgagc aagatgattc agatggccgg agagatgtca 3360
 gacggcatgg cataccctaa cgccaaataag ttctgcctaca gagaccttgc tgcccgaaat 3420
 tgcgtatggtag ccgaagattt cacaatcttc atcggtggatt ttgtatgtac gcgagatatac 3480
 tatgagacag actattaccg gaaaggaggc aaagggtctgc tgccctgtcg ctggatgtct 3540
 cctgatggccc tcaaggatgg agtctcacc actacttcgg acgtctggtc ctccgggggtc 3600
 60 gtcctctggg agatgcaccc actggccggag cagccctacc agggcttgc caacgagcaa 3660
 gtccttcgttgc tgcgtatggaa gggcgccctt ctggacaagc cagacaactg tcctgacatg 3720
 ctgtttgaac tgcgtcgcat gtcgtggcag tataacccca agatggggcc ttcccttcctg 3780

gagatcatca qcagcatcaa agaggagatg gaggctggct tccgggaggt ctcccttac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccggccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgctcc cccctggacc ctcggctcc tctgtcctccc tgccactgccc cgacagacac 3960
 5 tcaggacaca aggccgagaa cggcccccgc cctgggggtgc tggtcctccg cggccaggttc 4020
 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgcgg 4080
 ctgccccagt cttcgacactg ctga 4104

10 <210> 92
 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctggcgct cttccctgtct ctctgctgct acctgcgtct ggtcagcgcc 60
 gagggggacc ccattcccgaa ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgcgtcc 120
 tttgtatgatc tccaacgcct gctgcacggaa gaccccgaggg aggaagatgg ggcccgagttg 180
 gacctgaaca tgaccgcgtc ccactctggaa ggcgagctgg agagcttggc tcgttggaaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatgaa tcgccgagtg caagacgcgc 300
 25 accgaggtgt ttagatctc ccggcgccctc atagaccgca ccaacgcctaa cttccctgggt 360
 tggccgcctt gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccttcc cccaggtgca gctgcgaccc gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaaag accacctggc atgcaagtgt 540
 30 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagccccgg ggggttccca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacgggtgc gatgtccgcgg gccccccaaag 660
 ggcacggacc ggaaattcaa gcacacgcata gacaagacgg cactgaagga gacccttgg 720
 gccttag 726

35 <210> 93
 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgcc cggtcgctgc tccgcgtccc cggctgcctcc tcctcggtct ggcggcgccg 60
 gccggcgccgg cggcgccgct gctcccgggg gcgacggcgct tacagtgttt ctgcacactc 120
 tgcataaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatggggctct gctttgtctc tgcacagag 180
 accacagaca aagtataaca caacacgtt gttatagctt aaattgtactt aattccctcgaa 240
 gatagggcgt ttgtatgtgc accctcttca aaaaactgggt ctgtgactac aacatatggc 300
 50 tgcataatcagg accattgcaaa taaaatagaa cttccaaacta ctgtaaagtc atcaccttggc 360
 ctgggtctgtg tggaaactggc agtgcattt gctggaccag tgcattttctgt ctgcacatc 420
 ctcatgttga tggcttatat ctgcacacac cgcactgtca ttcaccatcg agtgcacaaat 480
 gaagaggacc cttcatttgc tggccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaaacgtt aggttctggc tcagggtttac cattgtttgt tcagagaaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaaaaaggc attggcaaaag gtcgattttgg agaagttgg 660
 55 agagggaaagt ggcggggaga agaagggtgtt gttaaagatatt tctctcttag agaagaacgt 720
 tcgtgggtcc gtgaggcgaga gatttatcaa actgtatgt tacgtcatga aaacatctg 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat gttacttggc ctcagctctg gttgggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc ccttttgcgt tacttaaaca gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaatgataa aacttgcgtt gtccacggcg agcggtcttgc cccatcttca catggagatt 960
 60 gttggtaacc aaggaaagcc agccattgtt catagagatt tggaaatcaaa gaatatcttgc 1020
 gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgatc 1080
 ggcacagata ccattgatata tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

5	cctgaaggttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttgc	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tggccttagt	attctggaa	attgctcgac	gatgttccat	tggttggaaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgtat	cttgcacccctt	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagttt	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaaggcct	tgagagtaat	ggctaaaattt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctt	cagcattgct	gattaagaaa	acattatcgca	aactcagtc	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210>	94					
	<211>	4044					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
15	<300>						
	<302>	Flk1					
	<310>	AF035121					
20	<400>	94					
	atgcagagca	agggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgccc	60
	tctgtgggtt	tgccttagtgt	ttctcttgc	ctgcccagc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgc	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
25	gatggcctct	tctgtaaagac	actcacaattt	ccaaaagtg	tcggaaatga	caactggagcc	300
	tacaagtgt	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttttgc	ttctgttagt	gaccaacatc	gagtcgtgt	cattactgag	420
	aacaaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcggttca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgca	gatacccaga	aaagagattt	gttccctgat	gtaacagaat	ttcctgggac	540
30	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgtga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgtttaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aagcttgc	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaacccag	840
35	tctgggagt	agatgaagaa	attttgagc	accttaacta	tagatgggt	aacccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacccgt	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgcagg	ccatgaaaaa	acctttgtt	gttttggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaat	accttggta	cccaccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaaa	tggaaataccc	cttgagtc	atcacacaaat	taaagcgggg	1140
40	catgtactga	cgattatgg	agtggatgaa	agagacacag	gaaattacac	tgtcatccct	1200
	accaatccca	tttcaaagg	gaagcagagc	catgtggct	ctctgggtgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattt	gtgagaaatc	tctaattctt	ctgtgtggatt	cctaccatgt	ccgcacccact	1320
	caaacgtga	catgtacgg	ctatgccatt	cctccccccgc	atcacatcc	ctggtatgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	acccaagctg	tctcagtc	aaacccat	1440
45	ccttgc	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggg	gaaataaaat	tgaagttat	1500
	aaaaatcaat	ttgctctaat	tgaagaaaaa	aaacaaaactg	taatgtccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaat	tgtcagctt	gtacaaatgt	gaagcggtca	acaaaagtcgg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccagggtt	cctgaaat	cttgcaccc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgc	acagatctac	gtttgagaac	1740
50	ctcacatgg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaattc	atgtggaga	gttgcacca	1800
	cctgttgca	agaacttgg	tactcttgg	aaattgtat	ccaccatgtt	ctctaata	1860
	acaaatgaca	tttgcatt	ggagcttaag	aatgcaccc	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgcctt	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgttc	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	gaaacacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
55	ggggaaagca	tgcaggatctc	atgcacggca	tctggaaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	ttaaagata	atgagaccct	tgtggaaagac	tcaggcattt	tattggaa	tggaaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacccgt	ccaggcatgc	2220
	agtgttctt	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtc	ccaggaaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tcttagggc	acggcggtga	ttgcaccc	cttctggct	2340
	cttcttgc	tcatctacg	gaccgttaag	cgggccaaatg	gaggggaat	gaagacaggc	2400
60	tactgttca	tcgtcatgg	tccagatgaa	ctcccatgg	atgaacattt	tgaacactg	2460
	ccttatgt	ccagcaat	ggaattcccc	agagacccggc	tgaagctagg	taagcctt	2520
	ggccgtgg	ccttggcca	agtgttggaa	gcagatgcct	ttggaaattga	caagacagca	2580

acttgcagga	cagtagcagt	caaaaatgtt	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640	
gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattggc	accatctcaa	tgtggtcaac	2700	
cttcttaggt	cctgtaccaa	gccagggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgaaa	2760	
tttggaaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820	
5	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcga	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaa	atctgtataa	ggacttcctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagttggca	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaaata	tccttatttc	ggagaagaac	3120
10	gtggttaaaa	tctgtactt	tggctggcc	cgggatattt	ataaaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaaggag	atgctcgct	cccttgaaa	tggatggccc	cagaaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggct	tttggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300
	ttaggtgctt	ctccatatacc	tgggttaaag	attgtatgaag	aattttgtag	gcgattgaaa	3360
	gaaggaacta	gaatgagggc	ccctgattat	actacaccag	aaatgtacca	gaccatgctg	3420
15	gactgctggc	acggggagcc	cagtcagaga	cccacgtttt	cagagtttgt	ggaacatttg	3480
	ggaaatctct	tgcaagctaa	tgctcagcag	gatggcaaaag	actacattgt	tcttcgata	3540
	tcagagactt	tgagcatgga	agaggattct	ggactctctc	tgcctacctc	acctgtttcc	3600
	tgtatggagg	aggaggaagt	atgtgacccc	aaattccatt	atgacaacac	agcaggaatc	3660
	agtcaagtatc	tgcagaacag	taagcggaaag	agccggcctg	tgagtgtaaa	aacatttgaa	3720
20	gatatccctgt	tagaagaacc	agaagtaaaa	gtaatcccag	atgacaacca	gacggacagt	3780
	ggtatggttc	ttgcctcaga	agagctgaaa	actttggaaag	acagaaccaa	attatctcca	3840
	tctttgggt	gaatggtgcc	cagcaaaagc	agggagtcgt	tggcatctga	aggctcaaac	3900
	cagacaagcg	gctaccagtc	cggtatcac	tccgatgaca	cagacaccac	cgtgtactcc	3960
	agtgaggaag	cagaactttt	aaagctgata	gagattggag	tgcaaaccgg	tagcacagcc	4020
25	cagattctcc	agcctgactc	gggg				4044

<210>	95
<211>	4017
30	<212> DNA
	<213> Homo sapiens
	<300>
	<302> Flt1
35	<310> AF063657
	<400> 95
	atggtcagct actgggacac cggggcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttc 60
	acaggatcta gtcagggttc aaaataaaaa gatcctgaac tgagttaaa aggcacccag 120
40	cacatcatgc aagcaggcaca gacactgcac ctccaatgca ggggggaagc agccatataa 180
	tggctttgc ctgaaatggg gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
	tgtggaaagaatggcaaaaccaattctcgtgactttaaactctgaaacacagc tcaagcaaac 300
	cacactggct tctacagctg caaatatact gctgtaccccttccaaagaa gaagggaaaca 360
	gaatctgcaatcttatatttattgtat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacatg 420
45	gaaatccccaaatattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgcccgggt 480
	acgtcaccta acatcaactgt tactttaaaaa aagttccac ttgacacttt gatccctgtat 540
	ggaaaacgca taatctgggaa cagtagaaag ggcttcata tatcaaattgc aacgtacaaa 600
	gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc attttgtataa gacaaactat 660
	ctcacacatc gacaaacccaa tacaatcata gatgtccaa taagcacacc acgcccagtc 720
50	aaattactta gaggccataac tcttgcctc aattgtactg ctaccactcc ttgaacacg 780
	agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaaaata agagacccctc cgtaaggcga 840
	cgaattgacc aaagcaatttccatgcaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
	atgcagaaca aagacaaagg actttataact tgcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
	tctgttaaca cctcagtgcata tatataatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020
55	cagcaggtgc ttgaaaccgt agctgcaag cggcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
	gcatttccct cggcggaaagt tggatggtaa aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
	gctcgctatt tgactcggtt actactcgtaa attatcaagg acgttaactga agaggatgca 1200
	ggaaattata caatcttgcgtt gaggcataaaa cagtcggaaatg tggttaaaaa cctcaactgccc 1260
	actctaatttgc tcaatgtgaa accccagat tgcggaaaagg ccgtgtcata gtttccagac 1320
60	ccggctctctaccactgtggc cagcagacaa atctgtactt gtaccgcata tggatccct 1380
	caacctacaa tcaagtggtt ctggcaccccc tggtaaccata atcattccga agcaagggtgt 1440
	gactttgtt ccaataatgaa agactcctt atcctggatc ctgacagacaa catggggaaac 1500

agaattgaga gcatcactca gcgcattggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560
 accttggttg tggctgactc tagaatttctt ggaatctaca tttgcatagc ttccaataaa 1620
 gttgggactg tggaaagaaa cataagcttt tatatcacag atgtgcacaa tgggtttcat 1680
 5 gttaaacttgg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttAAC 1740
 aagttcttat acagagacgt tacttggatt ttactgcggc cagttaataa cagaacaatg 1800
 cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcaactccat cactcttaat 1860
 cttaccatca tgaatgtttc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920
 gtatacacacag gggaaagaaaat cctccagaag aaagaaatta caatcagaga tcaggaagca 1980
 10 ccataccctcc tgcgaaaccc cagtgtacac acagtggcca tcagcagttc caccactta 2040
 gactgtcatg ctaatgggtt ccccgaggcc cagatcaccc ttgtttaaaa caaccacaaa 2100
 atacaacaag agcctggat tatttttagga ccaggaagca gcacgctgtt tattgaaaga 2160
 gtcacagaaagg aggttgcagg tgtctatcac tgcggaaagccca ccaaccaggaa gggctctgtg 2220
 gaaagttcag catacctcac tggtaaggaa acctcgccgaa agtctaatct ggagctgatc 2280
 15 actctaacaat gcacccgtgtt ggctgcgact ctcttctggc tccttattaa cctctttatc 2340
 cggaaaatga aaaggcttcc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac 2400
 ccagatgaag ttcccttggg tgagcagtgt gaggcgctcc cttatgtgc cagcaagtgg 2460
 gagtttggccc gggagagact taaactgggc aaatcacttg gaagaggggc ttttggaaaa 2520
 gtggttcaag catcagcatt tggcattaaag aaatcaccta cgtggccggac tggctgtgt 2580
 20 aaaatgtca aagagggggc cacggccagc gaggatccaaat ctctgtatgc tgagctaaa 2640
 atcttgcaccc acattggccca ccatctgaac gtgggttacc tgctgggagc ctgcaccaag 2700
 caaggagggc ctctgtatgtt gattttgttgc ttttttttttcc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2760
 ctcaagagca aacgtgactt attttttcc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2820
 aagaaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc 2880
 25 accagcagcg aaagctttgc gagctccggc tttcaggaatg ataaaagtct gaggatgtt 2940
 gaggaagagg aggattctga cgggttctac aaggagccca tcactatggc agatctgatt 3000
 tcttacagtt ttcaagtggc cagaggcatg gagttccctgt cttccagaaa gtgcattcat 3060
 cggggacccctgg cagcgagaaaa catttttttgc tctgagaaca acgtgggtgaa gatttggat 3120
 tttggcccttg cccgggatat ttataagaac cccgattatgc tgagaaaaagg agataactcg 3180
 30 ctteccctgtg aatggatggc ttctgtatct atctttgaca aaatcttacag caccaggagc 3240
 gacgtgtgtt cttacggatg attgtgtgtt gaaatcttct ctttaggtgg gtctccatc 3300
 ccaggatgtac aaatggatgtt ggactttgc agtgcctgtg gggaggcat gaggatgaga 3360
 gtcctgtatgtt actctactcc tggaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420
 cccaaaagaaa ggccaaagatt tgcagaactt gtggaaaaac taggtgatcc gcttcaagca 3480
 35 aatgtacaac aggatggtaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac agaaatagt 3540
 gggtttacat actcaactcc tgccttctt gaggacttct tcaaggaaag tatttcagct 3600
 ccgaagttta attcaggaag ctctgtatgt gtcagatatg taaatgtctt caagttcatg 3660
 agcctggaaa gaatcaaaaac ctttgaagaa ctttttaccga atgcacaccc catgtttgtat 3720
 gactaccagg gcgacagcagc cactctgttgc gctctccca tgctgaagcg ctccaccctgg 3780
 40 actgacagca aacccaaaggc ctgcgtcaag attgtacttgc gagtaaccag taaaagtaag 3840
 gagtcggggc tggctgtatgtt cagcaggccc agtttctgcc attccagctg tgggcacgac 3900
 agcgaaggca agcgcagggtt cacctacgc caccgtgagc tggaaaggaa aatcgctgtc 3960
 tgctccccgc cccccagacta caactcggtt gtcctgtact ccacccacc catctag 4017

45 <210> 96
 <211> 3897
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Flt4
 <310> XM003852

<400> 96

55 atgcagcggg ggcggcgct gtgcctgcga ctgtggctct gcctggact cctggacggc 60
 ctggtgagtgc gctactccat gaccccccgg accttgaaca tcacggagga gtcacacgtc 120
 atcgacacccg gtgacagcgc tgcctatcc tgcaggggac agcaccggccat cgagtggct 180
 tggccaggag ctcaggaggc gccagccacc ggagacaagg acagcgagga cacgggggtg 240
 gtgcgagact gcgaggccac agacgccagg ccctactgca aggtgttgct gctgcacgag 300
 60 gtacatgcca acgacacacagg cagctacgtc tgctactaca agtacatcaa ggcacgcac 360
 gagggcacca cggccggccag ctccctacgtt ttcgtgagag actttgagca gccattccatc 420
 aacaaggctt acacgctttt ggtcaacagg aaggacgccca tgggggtgcc ctgtctgggt 480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tcgcaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggagggtgg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcggt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gcctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttccttgc	caaccccttc	660
5	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgtggcccg	gaagtgcgtg	720
	gagctgtgg	taggggagaa	gctggctctg	aactgcacgg	tgtggctga	gtttaactca	780
	ggtgtcacct	ttgactggga	ctaccagggg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgaect	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
10	agccagcagc	acctgggctc	gtatgtgtc	aaggccaaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatggaaaat	cccttcatca	gctcgagtg	gctcaaaggaa	1020
	ccccatctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctgggtgaagc	tgccctgtgaa	gtggcagcg	1080
	taccccccgc	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtctcaa	ggagggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
15	ctgtggaact	ccgctgtgg	cctgaggcg	aacatcagcc	tggagctgtt	ggtgaatgtg	1260
	cccccccaaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tcccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
	caggccctca	cctgcacggc	ctacggggtg	cccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggcccttgg	caccctgca	gatgttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcgc	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
20	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggaggggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctgggtatcc	agaatgccaa	cgtgtctgg	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggt	1620
	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tcccccacgg	tttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaagcc	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgtgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
25	gcgcacggga	acccgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttgc	caccctctcg	1860
	gccgcccagcc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgcacacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
	cccccgctcg	cgccccgagca	cgagggccac	tatgtgtcg	aagtgcaga	ccggcgcagc	1980
	catgacaagg	actgccacaa	gaagtacccgt	tcgggtcagg	cccttggaa	ccctcggtc	2040
	acgcagaact	tgaccgac	cctgggtgaa	gtgagcgtact	cgttggagat	gcagtgttt	2100
30	gtggccggag	cgacacgcgc	cagcatcg	ttgtacaaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggacttcaac	cagaagctg	gcattccagcg	cgtgcgcgag	2220
	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgt	tgcaacgc	agggctgcgt	caactccatcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttgc	2340
	ggtaacggcg	tcatcgctgt	cttcttctgg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgttaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccccgg	2460
35	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgcagcc	gtggaaattc	2520
	cccccgagac	ggctgcaccc	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaaggtggtg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgt	acaccgtgc	cgtaaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgacg	cgcgcgtc	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccaccc	caacgtgg	aacctcctcg	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
40	ggcccccctca	tgggtatcg	ggagttctgc	aagtacgg	acctctccaa	tttcctgc	2820
	gccaaggcggg	acgccttcag	cccctgcgc	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcgtt	2880
	cgcgcacatgg	tggagctcgc	caggctggat	cgaggcgcgc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgcaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
45	gctgaggacc	tgtggctgt	cccgctgacc	atggaaagatc	ttgtctgt	cagcttc	3060
	gtggccagag	ggatggagg	cctggcttc	cgaaaagtgc	tccacagaga	cctggctgt	3120
	cggaacattc	tgtgtcg	aagcgcacgt	gtgaagatc	gtgacttttg	ccttgc	3180
	gacatctaca	aagaccccg	ctacgtccgc	aaggcagtg	cccggctgc	cctgaagtgg	3240
	atggccctcg	aaagcatctt	cgacaagg	tacaccacgc	agagtgcac	gtggccctt	3300
	gggggtgc	tctggagat	cttctctctg	ggggcctcc	cgtaccctgg	gtgcagatc	3360
50	aatgaggagt	tctgcccac	gctgagagac	ggcacaagg	tgagggcccc	ggagctggcc	3420
	actcccgcca	tacgcccac	catgctgaa	tgctggctcg	gagaccccaa	ggcgagac	3480
	gcattctcg	agctgggtgg	gatcctgggg	gacctgc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgccgc	tctcagat	cagaagaggg	cagcttc	3600
	cagggtgtcc	ccatggccct	acacatcg	caggctgac	ctgaggacag	cccgccaa	3660
55	ctgcagcgc	acacgcctgg	cgccaggtat	tacaactgg	tgtccttcc	cggtgcctg	3720
	gccagagggg	ctgagaccc	tggttctcc	aggatgaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	accccaacga	cctacaaagg	ctctgtgg	aaccagacag	acagtggat	ggtgctggcc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	cagtag	3897
60	<210>	97					
	<211>	4071					
	<212>	DNA					

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

10	atggagagca	agggtgtct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactttcaa	attacttgc	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggcccttgc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaagg	tggagggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggccctct	tctgtaaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtct	tctaccggga	aactgaattg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgt	cattactgag	420
15	aacaaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcggttcca	tttcaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgtat	gtaacagaat	ttccctggac	540
	agcaagaagg	gtcttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgtggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgtatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgttaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtccg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccagg	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	attttgagc	accttaacta	tagatgtgt	aacccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	acctttgtt	gttttggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggta	cccaccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaaa	tggaaatcccc	cttggatc	atcacacaaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgg	agtggatgaa	agagacacag	gaaattacac	tgtcatccct	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggct	ctctgggtgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattt	gtggatcattt	tctaatctt	cctgtggatt	cctaccagta	cgccaccact	1320
30	caaacgtgt	catgtacgg	ctatgccatt	cctcccccgc	atcacatcca	ctggatttgg	1380
	cagtgggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	acccaagtcg	tctcgtgtac	aaacccatata	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgtcttaat	tgaagaaaaa	acaaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagctt	gtacaaatgt	gaagcggtca	acaaagtccg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaat	cttgcacacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatgg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtggaga	gttgcacaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgg	tactcttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatacg	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcacatc	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgcctt	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	gaaaacctgg	agatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcaagatctc	atgcacggca	tctggaaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	ttaaagata	atgagaccct	tgtggatc	tcaggatc	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttctt	gtgtgcaaa	agtggggca	tttttcataa	tagaagggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctatggc	acggcggtg	ttgcacatgtt	cttctggct	2340
	cttcttgca	tcatcttac	gaccgttaag	cgggccaaat	gaggggaaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtca	tgtcatgg	tccagatgaa	ctccccatgg	atgaacatgg	tgaacgactg	2460
	ccttatgtat	ccagcaaata	ggaatcccc	agagacccgc	tgaagctagg	taagcctt	2520
50	ggccgtgg	ccttggca	agtggatgaa	gcagatgc	ttggaaatga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagttagcgt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	ttagcatacg	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatccctatt	catattggc	accatctaa	tgtggtcaac	2700
	cttcttaggt	cctgttacaa	gccaggagg	ccactcatgg	tgattgtgg	attctgaaa	2760
	tttggaaacc	tgtccactt	cctggggagc	aagagaaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagttagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgtatgtaga	agaagaggaa	gctctgtaa	atctgtataa	ggacttcttg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagctt	caagtggc	agggcatgga	gttcttgcc	3060
	tgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatac	ggagaagaac	3120
60	gtggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcc	cccttggaaa	tggatggccc	cagaaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggct	tttggtgttt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgttt cagagtttgtt ggaacatttg 3480
 5 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatggc agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagatc tgcaagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatcccgtagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaaag acagaaccaa attatctcca 3840
 10 tcttttggtgatgggtgccc cagcaaaagc agggagtcg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaacgc gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccacca ctgagctctc ctccctgttta a 4071

15 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509

25 <400> 98
 atgcacagct ttccctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgc tcacagcttc 60
 ccagcgactc tagaaacaca agagaacat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaaa gttgaaaagc ggagaaaatag tggcccgatg 180
 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattt tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 30 gctgaaaaccc tgaagggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgtatgg ggctcagttt 300
 gtcctcaactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggatcac gattgaaaat 360
 tacacgcccag atttgc当地 agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaaagc cttccaaactc 420
 tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggctctg agggtcaagc agacatcatg 480
 atatcttttgc tcaaggggaga tcatcgggac aactctccctt ttgatggacc tggagggaaat 540
 35 cttgctcatg ctttcaacc agggccaggat attggagggg atgctcattt tgatgaaat 600
 gaaagggtgga ccaacaattt cagaggtac aacttacatc gtgtgccc tcataactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccatttact gatatcgaaa ctttgc当地 ccctagctac 720
 accttcaggatg gtgatgttca gctagctcag gatgacatgg atggcatcca agccatata 780
 ggacggtccc aaaatcctgt ccagccatc gcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
 40 aagctaaccct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccgg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgat ttgcccacag agatgtgtc 1020
 cggttttca aaggaaataa gtactgggtt gttcaggac agaatgtgtc acacggatc 1080
 45 cccaaaggaca tctacagctc ctttgc当地 cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacccatc ttctttgtt ctaacaaata ctggaggat 1200
 gatgaatata aacgatctat ggttcaagttt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttct 1260
 ggaattggcc acaaaggatg tgcaggatcc atgaaagatg gattttctt tttcttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaattt tgatctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
 aataagctgtt tcaactgctc gaaaaatttgaa 1410

50 <210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269

60 <400> 99
 aaagaaggta agggcagtga gaatgatgca tcttgcattc cttgtgtgt tttgtctgcc 60

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattt taaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgg 240
 5 ggtgacaggg aagcttagaca ctgacactct ggagggtatg cgcaagccc ggtgtggagt 300
 tcctgacgtt ggtcaactca gtcctttcc tggcatgccc aagtggagga aaaccac 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaga gatgtgtt attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaaagggt gactccactt acatttccca ggctgtatga 480
 10 agaggagct gatataatga tctctttgc agttaaagaa catggagat tttactctt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacac ggacctggc tttatggaga 600
 15 tattcacttt gatgtatgat aaaaatggac agaagatgca tcaggccacca atttatttcc 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggtcttt cactcagcca acactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgccc tticgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccc gcctctactg aggaacccct 840
 20 ggtgcccaca aaatctgttc ctccggatc tgagatgcca gccaagtgtg atcctgttt 900
 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaataatctg ttctttaaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tcccactggc accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcataattttgg atgctgcata tgaagttaa acgaggacca ccgttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 25 aggcattccat accctgggtt ttccttcaac cataaggaaa attgtatgcag ctgtttctga 1200
 caaggaaaag aagaaaacat acttcttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagttcc atggagcaag gcttccttag actaatagct gatgactttc caggagttga 1320
 gcctaagggtt gatgctgtat tacaggcatt tggattttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag ttgacccca atgcccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 30 gttacattgc taggcgagat agggggaaaga cagatatggg tggatattt aaatctaata 1500
 attatttcatc taatgttata tgagccaaaa tggtaattt ttccctgcattt ttctgtgact 1560
 gaagaagatg acccttgcag atatctgcattt gtttgcattt gaaattttcc 1620
 acttgctttt gaatttgcactt gaacagaatt aagaaataactt catgtcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgtt tattacttcc tcaataaaaaa gtttattttt gggcctgttc 1740
 ctt 1743

35 <210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873

45 <400> 100
 atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgtgc tccagccgccc gcccgcgtg gcccgggttc tgccgcggc cgcaccac 120
 ctccatgccc agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgcccag tagcccgca 180
 cctgcccctg ccacgcagga agccccccgg cctgccagca gcctcaggcc tccccgcgt 240
 50 ggcgtgcccc acccatctga tgggcgtagt gcccgcaccc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctggggagaa gacggacctc acctacagga tcctcgggtt cccatggcag 360
 ttggtgccagg agcagggtcgcc gcagacgatg gcagaggccc taaaggatg gagcgatgt 420
 acgccactca ctttactga ggtgcacgag ggcgcgtgtc acatcatgtat cgacttcgccc 480
 55 aggtactggc atggggacga cctgcgtttt gatgggcctg ggggcattct ggcccatgccc 540
 ttcttccccca agactcaccg agaagggat gtccacttgc actatgtat gacctggact 600
 atcggggatg accagggcacc agacctgcgt caggtggcag cccatgtat tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gcccgtatgt ccgccttcta cacccttcgc 720
 taccctactga gtctcagccc agatgactgc agggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 60 tggcccactg tcacctccag gaccccgacc ctggggccccc aggctggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agaccccccg ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctcttttc ttcaaagcgg gcttggatgt gccgcctccgt 960
 gggggccaggc tgcaggccccgg ctaccacgc tggcccttc gccactggca gggactgccc 1020
 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgc cagggccaca tttgggttctt ccaagggtgt 1080
 cagacttggg tttacgcacgg tgaaaagcca gtcctggcc cccgaccaccc caccgagctg 1140
 ggcctggta gtttcccggtt ccatgctgcc ttggatgttgg gtcctggagaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg ttttagac 1260

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgcctt ctgagatcga cgctgccttc 1320
 caggatgctg atggctatgc ctacttctg cgccggccgc tctactggaa gtttgaccct 1380
 gtgaagggtga aggctctgga aggctcccc cgtctcggtgg gtcctgactt ctttggctgt 1440
 gccgagctg ccaacactt cctctga 1467
 5
 <210> 101
 <211> 1653
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> MMP12
 <310> XM006272
 15
 <400> 101
 atgaagttt tcctaaatct gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
 agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaaattt 120
 tatggccttg agataaaacaa acttccatgt acaaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
 20 aaggaaaaaa tccaaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
 acatctaccc tggagatgtat gcacgcaccc cgatgtggag tccccgtatgt ccatcatttc 300
 agggaaaatgc cagggggggcc tacacacccatg acatgaacccg cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
 25 tggagtaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca cagggcatggc tgacatttt 480
 gtgggttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaaatc 540
 ctagccatg ctttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 660
 30 nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 720
 nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 780
 nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 840
 nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt ccccacctac 900
 aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgtctatg acatacgtgg cattcagttcc 1020
 35 ctgtatggag accaaaaaga ctctgtgacc ccaatttgag ttgccaaatc ctgacaattt agraccaggt 1080
 ttcaaaagaca ggttcttctg ttttgcatttgc gtcactaccg tggggaaataa gatcttttc 1140
 atttcttcct tatggccaac gctgaaggtt tctgagagac caaagaccag tggatattta 1200
 agaaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttaagacca 1260
 40 gagccaaatt atcccaagag acgtttttat catacattct tttggtttc ctaactttgt gaaaaaaaattt 1320
 gatgcagctg ttttaaccc acagatgtat gacccctggtt atcccaaact gattaccaag 1380
 tggaggtatg atgaaaggag aacttccaag gaatcgccgc taaaattgtat gcaatcttct actctaaaaa caaatactac 1440
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaaacg tattcaccaaa 1500
 45 acactgaaaaa gcaatagctg gtttgggtgt tag 1560
 1620
 <210> 102
 <211> 1416
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 102
 atgcatccag gggtcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcatttgc tggggccctt 60
 ccccttccca gtgggtgtga tgaagatgtat ttgtctgagg aagaccccca gtttgcagag 120
 55 cgctacccatg gatcatataa ccattccatc aatctcgccgg gaatcttgcggaa ggagaatgtca 180
 gcaagctcca tgactgagag gctccggagaa atgcagtctt tcttcggctt agaggtgact 240
 ggcaaaacttgc acgataacac cttagatgtc atgaaaaaaggc caagatcgccgg gtttctgtat 300
 gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaatggt caaaaatggaa tttaacccatc 360
 agaattgtga attacaccccc tggatgtact cattctgaag tcgaaaaaggc attcaaaaaaa 420
 gccttcaaaag tttggtccga tggtaactcct ctgaatttttca ccagacttca cgatggcatt 480
 60 gctgacatca tgatctttt tggattaaag gagcatggcg acttctaccc atttggatggg 540
 ccctctggcc tqctggctca tqctttccct cctggggccaa attatqqagg agatgccccat 600

	tttgatgatg	atgaaaacctg	gacaaggtagt	tccaaaggct	acaacttggtt	tcttgggtgct	660
	gcgcatgagt	tcggccactc	cttaggtctt	gaccactcca	aggaccctgg	agcactcatg	720
5	tttccatatct	acacctacac	cggc当地	cactttatgc	ttcctgtatga	cgatgtacaa	780
	gggatccagt	ctctctatgg	tccaggagat	gaagacccc	accctaaaca	tccaaaacg	840
	ccagacaaat	gtgacccttc	cttacccctt	gatgccatta	ccagtctccg	aggagaaaaca	900
	atgatctta	aagacagatt	cttctggcgc	ctgc当地	agcaggttga	tgc当地	960
10	tttttaacga	aatcattttg	gccagaactt	cccaaccgt	ttgatgtgc	atatgagcac	1020
	ccttctcatg	acctcatctt	catcttcaga	ggtagaaaat	tttggctct	taatggttat	1080
	gacattctgg	aaggtttatcc	caaaaaata	tctgaactgg	gtcttccaaa	agaagtttaag	1140
	aagataagt	cagctgttca	cttgaggat	acaggcaaga	ctctcctgtt	ctc当地	1200
	caggtctgga	gatatgatga	tactaaccat	attatggata	aagactatcc	gagactaata	1260
	gaagaagact	tcccaggaaat	tggtgataaa	gtagatgtcg	tctatgagaa	aatggttat	1320
	atctat	tcaacggacc	catacagttt	gaatacagca	tctggagtaa	ccgtattgtt	1380
15	cgcgtcatgc	cagcaaattc	cattttgtgg	tgttaa			1416
	<210> 103						
	<211> 1749						
	<212> DNA						
20	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MMP14						
	<310> NM004995						
25							
	<400> 103						
	atgtctcccg	ccccaaagacc	cccccggtgt	ctcctgtctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgct	ccctcggtct	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
	caatatggct	acctgcctcc	cggggaccta	cgtacccaca	cacagcgctc	accccagtca	180
30	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	tttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgt	gtgttccaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaaatgt	tcgaaggaag	cgctacgc	tccagggtct	caaatggcaa	360
	cataatgaaa	tcacttctgc	catccagaat	tacacccca	aggtggcga	gtatgcaca	420
	tacgaggc	ttcgaaggcc	gttccggct	ttggagagtg	ccacaccat	gcttccgc	480
35	gaggtgcct	atgcctacat	ccgtgaggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatettc	540
	tttgcgcagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctgggtgc	tgtgcacgag	720
	ctgggccatg	ccctgggct	cgagcattcc	agtgaccct	cgccatcat	ggcacccctt	780
40	taccagtgg	tggacacacgg	gaattttgt	ctgcccgtat	atgaccgcgg	ggcatccag	840
	caactttatg	ggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	cccttcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttctgt	taaaccctaa	aacccacct	atggcccaa	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgttctcaa	ggagcgttgg	1020
45	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgtat	gatggatacc	caatgccc	tggccagttc	1080
	tggcggggcc	tgc当地	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattgtc	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgtt	gatgaggcgt	cccttgaacc	tggctacccc	1200
	aagcacat	aggagctggg	ccgaggcgt	cctaccgaca	agattgtatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgccc	atgaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
50	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
	gagtctcca	gagggtcatt	catgggc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aaacaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagtca	1500
	gcccgtgggg	actggatggg	ctgcccattc	ggaggccggc	cgatgaggg	gactgaggag	1560
	gagacggagg	tgatcatcat	tgagggtggc	gaggaggccg	gccccgggt	gagcgcggct	1620
55	gccgtggtgc	tgcccgtct	gctgctc	ctgggtctgg	cggtggccct	tgc当地	1680
	ttcttcagac	gccatggac	ccccaggcga	ctgctact	gccagcgttc	cgtgctggac	1740
	aaggctga						1749
60							
	<210> 104						
	<211> 2010						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						

<300>
<302> MMP15
<310> NM002428

5 <400> 104
0 atgggcagcg acccgagcgc gcccggacgg cggggctgga cgggcagcct cctcgccgac 60
0 cgggaggagg cggcgccggcc gcgactgctg cggctgctcc tggtgcttct gggctgcctg 120
0 ggccttggcg tagcggccga agacgcccggag gtccatggcg gagaactggct gcccgtttat 180
0 ggctacctgc ctcagcccg cgcgcataatg tccaccatgc gttccgcaca gatcttggcc 240
0 tcggcccttg cagagatgca ggcgttctac gggatcccag tcaccgggt gctcgacgaa 300
0 gagaccaagg agtggatgaa gcggcccccg tgggggtgc cagaccagt cgggtacga 360
0 gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcggaaag cgctacgccc tcaccggag gaagtggaaac 420
0 aaccaccatc tgacccttag catccagaac tacacggaga agttgggctg gtaccactcg 480
0 atggaggcgg tgccgcgggc ctccgcgtg tgggagcagg ccacgcctt ggtcttccag 540
0 gaggtggccct atgaggacat cggcgtcggg cgacagaagg agggcgcacat catggtactc 600
0 tttgcctctg gcttccacgg cgacagctcg cgggttcatg gcacccgggtt cttcttggcc 660
0 cacgcctatt tccctggccc cggccttaggc ggggacaccc attttgcgc agatgagccc 720
0 tggaccttct ccagcactga cctgcatgaa aacaacctct tcttgggtc agtgcatgg 780
0 ctggggccacg cgctggggct ggagcactcc agcaacccca atgcacatcat ggcgcgtt 840
0 taccagtggaa aggacgttga caacttcaag ctgcccggagg acgatctccg tggcatccag 900
0 cagctctacg gtaccccaga cggtcagcca cagcttaccc acgctctccc cactgtgacg 960
0 ccacggcggc caggccggcc tgaccacccgg cgcggccggc ctcccccagcc accacccca 1020
0 ggtgggaagc cagagcggcc cccaaagccg gggcccccag tccagccccc agccacagag 1080
0 cggcccgacc agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggcacatgctt 1140
0 cgcggggaga tggcgtgtt caagggccgc tgggttctggc gagtcggca caacccgcgtc 1200
0 ctggacaact atccccatgcc catcgggcac ttctggcgtg gtctggcgtt tgacatcagt 1260
0 gctgcctacg agcgcacaaga cggtcgttt gtcttttca aagggtacccg ctactggctc 1320
0 tttcgagaag cgaacctggaa gcccggctac ccacagccgc tgaccagcta tggcttggcc 1380
0 atccccatgt accgcattga cacggccatc tgggtggagc ccacaggcca caccccttc 1440
0 ttccaagagg acaggtactg gcgcttcaac gaggagacac agcgtggaga ccctgggtac 1500
0 cccaaagccca tcagtgctg gcaggggatc cctgcctccc ctaaaaggggc cttccctgagc 1560
0 aatgacgcag cctacaccta ctcttacaag ggcacccaaat actggaaatt cgacaatgag 1620
0 cgcctgcggaa tggagccggc taccggccaaat tccatcttc gggacttcat gggctggccag 1680
0 gggcgtggcag agccaggccc cggatggccc gacgtggccc ggcgcctt cccccccac 1740
0 tttggggcccg gggtaacaaa ggacgggggc agccgcgtgg tggggatgg ggttggggac 1800
0 gcacggacgg tgaacgtggt gatggtgctg gtccactgc tggtgcagat ggaggagggtg 1860
0 ggcttcaccc acgcgtggt gcaatgcac gcaagggtg tgcgtctct ctggcttcgt 1920
0 tgcacacgtt cgcgtggat gttttttttt cgcgcgtgt cctgctttac 1980
0 tgcacacgtt cgcgtggat gttttttttt cgcgcgtgt cctgctttac 2010

```
<210> 105
<211> 1824
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

50 <300>
<302> MMP16
<310> NM005941

ggagagggag gattttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 cattttgact cagatgagcc atggacacta gaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttag cagtccatga actggacat gctctggat tggagcattc caatgacccc 780
 5 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actaccta 840
 gatgatttac agggcatcca gaaaatata ggtccaccc acaagattcc tccacctaca 900
 agaccttac cgacagtgc cccacaccgc tctattccctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagacccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atggaaactt taacactcta gctattctc gtcgtgagat gtttgtttc 1080
 aaggaccagt gttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctct agtatcgatc cagttatga aaatagcgac 1200
 gggaaattttg tggctttaa aggtacacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcggggaa acctattct tcaaggagaa cagatattgg 1380
 15 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaa cacagtctgg 1440
 aaaggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaaccttgg 1560
 catccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggctgtgtat gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gcccaccaga tcatgttagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 20 actgtgaaag ccatacgctat tgcattccc tgcattttgg cttatgcct cttgttattg 1740
 gtttacactg tggccagtt caagagggaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 106
 25 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 30 <302> MMP17
 <310> NM004141

<400> 106
 atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcattctgg acgaggccac cttggccctg 60
 35 atgaaaaccc cacgctgtcc cctgcacagac ctccctgtcc tgacccaggg tcgcaggaga 120
 cgccaggctc cagccccac caagtggAAC aagagggAAAC tgcgtggag ggtccggacg 180
 ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acgggtgcgtg cactcatgtt cttacgcctc 240
 aaggctctgg agcacattgc gcccctgaac ttccacggg tggccggcag caccggccac 300
 atccagatcg acttctccaa ggcggaccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
 40 ggcaccgtgg cccacgcctt cttcccccggc caccaccaca cgcgcggggg caccacattt 420
 gacgtatcg aggcctggac cttccgttcc tcggatgcgg acggatggaa cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgcctt ggtttaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540
 atcatgcggc cgtactacca gggccgggt ggtgacccgc tgcgtctacgg gtccttctac 600
 gaggacaagg tgcgtgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccaaggcg 660
 45 cagcccgagg agcctccctt gtcgcggag ccccccggacca accggatccag cgccccggcc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcaacttgcacg cggtggccca gatccgggg 780
 gaagctttct tttcaaaagg caagtacttc tggcggtctg cgcggggaccg gcacctgggt 840
 tccctgcagc cggcacagat gcacccgttc tggcgggggcc tggcgctgca cttggacagc 900
 gtggacgccc tgcgtacggc caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgttagag gaaggatacc cgcgcggccgt ctccgacttc 1020
 agcctcccgcc ctggcggtat cgacgtgtcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080
 ttctttaagg accagctgtt cttccgttccgtt ggccaggagt actggaaagt gtcggatggc 1140
 taccggccccc agagccccctt gtggagggggt gtcccccggca cgcgtggacga cgccatgcgc 1200
 55 tggtccgacg gtgcctctta cttctccgtt ggccaggagt actggaaagt gtcggatggc 1260
 gagctggagg tggcaccgggtt gtaccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg cgcgtggatc tgcgtgtccgtt ggccaggacg cggcagagggg gccccggcc 1380
 cttccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacgggtt acgagggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cttctccccc gggggccccca gcccacttgg tggctgcccac catgctgtctg 1500
 ctgctggccgc cactgtcacc aggcggccctt tggacagcggtt cccaggccctt gacgctatga 1560

60

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107

10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc cggtcgccca tcatcaagtt ccccgccgat 120
gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacaccc taaagaagat gcagaagttc 180
cccaaggaga gctgcaacccct gtttgcgtg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggactgc cccagacagg ttagtgcac cagaatacca tcgagaccat gcggaaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaaactac aacttcttcc ctgcgaagcc caagtggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacccct atctggaccc agagacagt 420
gatgatgcct ttgctcggtc cttccaaatgc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagagggc agacatcatg atcaactttt ggcgctggga gcatggcgat 540
ggataaccctt ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg cttcgccccc aggcactggt 600
20 gttgggggag actcccattt ttagtgcgtat gagctatggc ctttgggaga aggcacaagt 660
gtccgtgtga agtatggca cggccatggg gtagtactgca agttccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttccct ctgggtgtcc 780
accacactaca attttgagaa ggtatggcaag tacggcttcc ttcccccattga agccctgttc 840
accatggcg gcaacgcgtga aggacagccc tgcaagttt cattcccgat ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgaggccgc acggatggct accgctgggt cgccaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaatgtggc ttctgccttgc agaccgcatt gtccactgtt 1020
ggtggaaact cagaagggtgc cccctgtgtc ttcccccatttgc ttcccttggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg cccgcgtgac gggatggcatttgc ttcccccatttgc ttcccttggg 1140
tacatgtacg accgcaagtgc gggatggcatttgc ttcccccatttgc ttcccttggg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cggccatgggg ctggagact cccaaagaccc tggggccctg 1260
atggcaccacca ttacacacca caccatgggg ctccgtctgt cccaggatga catcaaggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctctgtac attgacatttgc gcaccggccc caccggccaca 1380
ctggggccctg tcactcctgtac gatctgttttgc caccatgggg tatttgcatttgc catcgctcag 1440
atccgtgggtg agatcttctt cttcaaggac cggatggcatttgc ttcccccatttgc ttcccttggg 1500
35 gacaagccca tggggccctt gctgggtggcc acattctggc ctggatggcatttgc ttcccccatttgc ttcccttggg 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggatggccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatggcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatcttttgc ttggagacaa attctggaga tacaatgggg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccttgc ccgatataaccc gatgcctgc 1860
gtggacactgc agggcgccgg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctttaacttgc ttcccccatttgc ttcccttggg 1920
gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108

60 atgaagagtc ttccaaatccct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccatttgc 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccacgc atgaacatttgc ttccaggatata tctagaaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaacacag tttgttagga gaaaggacag tggccctgtt 180

5	gttaaaaaaaa tccgagaaaat gcagaagttc cttggattgg aggtgacggg gaagctggac 240
	tccgacactc tggaggtgat gcgcaagccc aggtgtggag ttcotgacgt tggtcacttc 300
	agaacccccc ctggcatccc gaagtggagg aaaacccacc ttacatacag gattgtaat 360
	tatacaccag atttgccaaa agatgtgtt gattctgctg ttgagaaagc tctgaaagtc 420
10	tgggaagagg tgactccact cacattctcc aggctgtatg aaggagaggc tgatataatg 480
	atcttcttg cagtttagaga acatggagac ttttaccctt ttgatggacc tggaaatgtt 540
	ttggcccatg cctatgcccc tgggcaggg attaatggag atgcccact tgatgtatg 600
	gaacaatgga caaaggatac aacagggacc aatttatttc tcgttgctc tcatgaaatt 660
15	ggccactccc tgggtcttct tcactcagcc aacactgaag ctttgcgtt cccactctat 720
	cactcaactca cagacctgac tgggtccgc ctgtctcaag atgatataaa tggcattcag 780
	tccctctatg gacccccc tgactccctt gagacccccc tggtaaccac ggaacctgtc 840
	cctccagaac ctgggacgccc agccaaactgt gatcctgctt tgcctttga tgctgtcagc 900
	actctgaggg gagaatccct gatctttaaa gacaggcact tttggcgcaaa atccctcagg 960
20	aagcttgaac ctgaatttgc tttgatcttct tcattttggc catcttcc ttcaggcgtg 1020
	gatccgcattt atgaagttac tagcaaggac ctgcgtttca tttttaagg aaatcaattc 1080
	tggccatca gaggaaatga ggtacgact ggataccca gaggcatcca caccctaggt 1140
	ttccctccaa ccgtgaggaa aatcgatgca gccatttctg ataaggaaaa gaacaaaaca 1200
	tatttcttgc tagaggacaa atactggaga tttgatgaga agagaaattc catggagcca 1260
	ggctttccca agcaaatacgc tgaagacttt ccaggattt actcaaagat tgatgtgtt 1320
	tttgaagaat ttgggttctt ttatttctt actggatctt cacagttgga gtttgaccca 1380
	aatgcaaaaga aagtgcacaca cacttgaag agtaacagct ggcttaattt tgta 1434

25 <210> 109
 <211> 1404
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30	<300> <302> MMP8 <310> NM002424
35	<400> 109 atgttctccc tgaagacgct tccatttctg ctcttactcc atgtgcagat ttccaaggcc 60
	tttcctgtat cttctaaaga gaaaaataca aaaactgttc aggactaccc gaaaaagttc 120
	taccaattac caagcaacca gtatcagtct acaaggaaga atggcactaa tgcgtatgtt 180
	gaaaagctta aagaaatgca gcgattttt gggttgaatg tgacggggaa gccaaatgag 240
	gaaactctgg acatgtatgaa aaagctcgc tgcgttgatgc ctgcacgtgg tggttttatg 300
40	ttaaccccaag gaaaccccaa gtggaaacgc actaacttga cctacaggat tcgaaactat 360
	accccacaggc tgcgtatggc tgaggttagaa agagctatca aggatgcctt tgaactctgg 420
	agtgttgcattt caccctctcat cttcaccagg atctcacagg gagaggcaga tatcaacatt 480
	gcttttacc aaagagatca cggtgcataat tctccatttg atggacccaa tggaaatccctt 540
	gctcatgcct ttccagccagg ccaaggtatt ggaggatgc ttcattttga tgccgaagaa 600
45	acatggacca acaccccccgc aaatttacaac ttgtttcttg ttgcgtctca tgaattttggc 660
	cattttttgg ggctcgctca ctcctctgac cttgggtgcct tgatgtatcc caactatgct 720
	ttcaggggaaa ccagcaacta ctcactccct caagatgaca tcgcgttgc tcaaggccatc 780
	tatggacttt caagcaaccc tatccaaacctt actggacccaa gcacacccaa accctgtgac 840
	cccagtttga catttgcatttgc tatcaccacca ctccgtggag aaatactttt ctttaaagac 900
50	aggtacttctt ggagaaggca tcctcagctt caaagagtcg aaatgaattt tatttctcta 960
	ttctggccat cccttccaaat tggatatacg gctgtttatg aagattttga cagagacctc 1020
	attttccat taaaaggca ccaataactgg gctctgatgt gctatgtat tctgcaaggt 1080
	tatcccaagg atatatcaaa ctatggcttc cccagcagcg tccaagcaat tgacgcagct 1140
	gttttctaca gaagtaaaac atacttctt gtaaatgacc aattctggag atatgataac 1200
55	caaagacaat tcatggagcc aggttatccc aaaagcatat caggtgcctt tccaggaata 1260
	gagagtaaaag ttgtatgcattt tttccagcaa gaacatttctt tccatgtctt cagtgacca 1320
	agatattacg catttgcatttgc tattgtcttgc agagttacca gagttgcaag aggcaataaa 1380
	tggcttaact gtatgtatgg ctga 1404

60 <210> 110
 <211> 2124
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagccctct ggcagccct ggtccctggtg ctccctggtc tgggctgctg ctttgcgtcc 60
cccagacaga cccagtccac ccttgcgtc tccctggag acctgagaac caatctcacc 120

10 gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatgggt acactcggtt ggcagagatg 180
cgtggagagt cgaatctct ggggcgtcg ctgctgcctc tccagaagca actgtccctg 240

cccggagccg gtgagctgga tagcggccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgccgg 300
gtcccgagacc tggcgagatt ccaaaccctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360

atcacctatt ggtatccaaa ctactcgaa gacttgcggc gggcggtat tgacgacgccc 420
15 tttgcccgcg ctttcgcact gtggagcgcg gtgacgcgc tcacccatc tcgcgtgtac 480

agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgccg agcacggaga cgggtatccc 540

ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttccctc ctggcccccgg cattcaggga 600

gacggccatt tcgacgtatca cgagttgtgg tccctgggca agggcgctgt ggttccaact 660

cggtttggaa acgcagatgg cgccgcgtgc cacttccctc tcatcttcga gggccgcgtcc 720

20 tactctgcct gcaccaccga cggtcgctcc gacggcttgc cctggtcag taccacggcc 780

aactacgaca ccgacgaccg gtttgcgttc tgccccagcg agagactcta caccaggac 840

ggcaatgctg atggaaacc ctgcccgttt ccattcatct tccaaaggcca atcctactcc 900

gcctgcacca cggacggcgtc ctccgacggc taccgctgtt ggcgcaccac cgccaaactac 960

gaccgggaca agcttctcggtt cttctggccg accccgagctg actcgacggc gatggggggc 1020

25 aactcggcgg gggagctgtg cgtctccccc ttcactttcc tggtaagga gtactcgacc 1080

tgtaccagcg agggccgccc agatggcgc ctctggtcgtt ctaccaccc tcgatccgg 1140

agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgcgtt cgtggccggc 1200

catgagttcg gcacacgtc gggcttagat catttcctcg tggccggaggc gctcatgtac 1260

cctatgtacc gtttactgtt gggccccccc ttgcataaagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320

30 cacctctatg gtccctgcctc tgaacctgag ccacggccctc caaccaccac cacaccgcag 1380

cccacggcgtc ccccgacggc ctggcccccgg ggaccccccctt ctgtccaccac ctcagagcgc 1440

cccacagctg gccccacagg tccccctca gctggccccc caggtcccccc cactgctggc 1500

ccttctacgg ccactactgt gccttgcgtt ccgggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560

ttcgacgcca tcgcccgtt tgggaaccag ctgtatttttgc tcaaggatgg gaagtactgg 1620

35 cgattctctg agggcagggg gagccggcccg cagggccctt tccttatcgc cgacaagtgg 1680

cccgcgctgc cccgcaagct ggactcggtc tttgaggagc ggctctccaa gaagctttc 1740

tttttctctg ggcggccagggt gtgggtgtac acaggcgctg cgggtgtgg cccgaggcgt 1800

ctggacaaggc tggccctggg agccgacgtg gcccagggtt cccggggccct ccggagtgcc 1860

40 agggggaaaga tgcgtgtttt cagcggccgg cgcctctggaa gtttgcacgt gaaggcgcag 1920

atgggtggatc cccggagcgc cagcgagggtt gaccggatgt tccctggggc gcctttggac 1980

acgcacgacg tcttccagta ccgagagaaa gcctatttttgc cccaggaccg cttctactgg 2040

cgcgtgagtt cccggaggtt gttgaaccag gtggaccaag tggctacgt gacctatgac 2100

atcctcgactt gcccgtggat ctag 2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

50 <213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55 <400> 111

atggctgacg ttttcccggtt caacgactcc acggcgcttc aggacgtggc caaccgcctt 60

ccccgcaaaag gggcgctgtt gcaagaagaac gtgcacgggg tgaaggacca caaatttcata 120

gcgcgcgttct tcaaggcagcc cacccatctgc agccactgca ccgacttcata ctgggggttt 180

60 gggaaacaag gtttccatgtt ccaagggttgc tgggtttgtgg tccacaagag gtgcctatgaa 240

tttgcgttactt tttcttgcgtt ggggtggat aaggggccctt acactgtatca ccccgaggacc 300

aaggcacaagt tcaaaaatcca cacttacggc agccccaccc tctgcgtatca ctgtgggtca 360

ctgctctatg gacttatcca tcaaggatc aaatgtgaca cctgcgtat gacatgttccac 420

	aagcaatgcg	tcatcaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	aaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaaactt	600
5	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacccaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
	ccgcagtgg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacott	cagacaaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaaca	acaaggaaatg	acttcatggg	atcccttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccc	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggt	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
10	ctcaggcaga	aattcggaaa	agccaaactt	gcccctgcgt	gcaacaaaagt	catcagtccc	960
	tctgaagaca	ggaaaacaacc	ttccaaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagttt	gaaaagggtga	tgcttgcga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgtatgac	1140
	gtggagtgca	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaaacc	cccggttctg	1200
15	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggtgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
	aacgggtgggg	acctcatgt	ccacattcag	caagtagggaa	aatthaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttcttc	ttcataaaag	aggaatcatt	1380
	tataggggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgtct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgtat	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
20	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
	tgggtggcct	atggcgtcct	gttgtatgaa	atgcttgccg	ggcagecctcc	atttgtatggt	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtcatac	atggagcaca	acgtttccct	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgttcc	tatctgcaaaa	ggactgtatg	ccaaacacccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
25	gactggaaaa	aactggagaa	cagggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
	aaaggagcag	agaactttg	caagttcttc	acacgaggac	agccgttctt	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttatgtctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagttt	tgcacccat	tttacagagt	gcagatgt			2019

30 <210> 112
 <211> 2022
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> PKC beta
 <310> X07109

	<400> 112						
40	atggctgacc	cggtcgcccc	ggccgcgcgg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgttcc	60
	gcccccaaaag	ggccctccgg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaatttacc	120
	gccccgttct	tcaaggcagcc	cacccatctgc	agccactgtca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaaggcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgctttgtgg	tgcacaaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgcacat	tctcctgcccc	tggcgctgac	aagggtccag	cctccgatga	ccccccgcagg	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgcacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aatgtgaca	cctgcacat	aatgtgtcac	420
	aagcgctgct	tgtatgatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgg	gcccgcggc	480
	cgcatctaca	tccaggcccc	catgcacagg	gacgtccctca	ttgtcctcg	aagagatgct	540
50	aaaaacccctg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaaactg	600
	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaacac	aagaccaaaa	ccatcaaattg	ctccctcaac	660
	cctgagtgga	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cgagacaaaga	cagaagactg	720
	tcaagtatgaga	tttgggattt	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgcacat	gtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgt	ccaccagaag	gaagtggagc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcaaggaa	ccaaaggccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atttgcacac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gattttaact	tcctaatggt	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaagggtcat	gttttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgtgt	aatgtccgt	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgc	tgggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagtcctca	ctcctgcctt	cagaccatgg	accgcctgt	ctttgtgatg	1260
	gagtaacgtg	atggggggca	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcaaaaatt	gcccattcggtc	tggttcttctt	acagagtaag	1380

	ggcatcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
	aagattgccg atttggcat gtgttaaggaa aacatctggg atgggttgac aaccaagaca 1500
	ttctgtggca ctccagacta catcgccccc gagataattt cttatcagcc ctatggaaag 1560
5	tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcttg ctgtatgaaa tggtggctgg gcaggcaccc 1620
	tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacacaa cgtagctat 1680
	cccaagctt tggccaaggaa agctgtggcc atctgcaaaag ggctgtatgac caaacaccca 1740
	ggcaaacgtc tgggttggc acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcattttc 1800
	cggtatatttggc atttggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccccta taagccaaaa 1860
10	gcttgtggc gaaatgtga aaacttcgac cgattttca cccgccccatcc accagtctta 1920
	acacctcccc accaggaagt catcaaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
	tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022
15	<210> 113
	<211> 2031
	<212> DNA
	<213> Homo sapiens
20	<300>
	<302> PKC delta
	<310> NM006254
	<400> 113
25	atggcgccgt tcctgcgcattt cgccttcaac tcctatgac tgggtccctt gcaggccgag 60
	gacgaggcgat accagccctt ctgtggcgat aagatgaagg agggcgctcag cacagagcgt 120
	ggggaaaacac tggtcagaa gaagccgacc atgtatccatc agtggaaatgc gacgttcgtat 180
	gccccacatct atgaggggcg cgtcatccatc atttgtctaa tgcggccgagc agaggagcc 240
	gtgtctgagg tgaccgtggg tgggtcggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
30	aaggctgagg tctggctggat cctgcagccat caggccaaagg tggatgttc tggtcagttat 360
	tccctggagg acgtggattt caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagtttcca 420
	acgatgaacc gcccgaggacc catcaaacatc gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
	tttacgcctt ccttcttgg gcaaccaccat ttctgttctt tggcaaaaga ctttgcgttgg 540
	ggcctcaaca agcaaggctt caaatgcagg caatgtaaatgc ctgcacatcca caagaaatgc 600
35	atcgacaaga tcatcgccatc atgcactggc accgcggccatc acagccgggaa cactatattc 660
	cagaaagaac gttcaacatcg acatgcgcg caccgcatttca aggttcacaa ctacatgagc 720
	cccacccatgt gtgaccactg cggcagccctg ctctggggac tggtaagca gggattaaag 780
	tgttaagact gcccgtatgaa tggcaccat aatgcgggg agaagggtggc caacctctgc 840
	ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaatgc tcacccagag agcctcccg 900
40	agatcagact cggcccttc agagctgtt gggatataatc agggtttcgaa gaagaagacc 960
	ggagttgtgtt gggaggacat gcaagacaac agtggggactt acggcaagat ctgggaggggc 1020
	agcagcaagt gcaacatcaa caacttcattt tcctcacaagg tgggtggcaaa aggcagcttc 1080
	gggaagggtgc tggggatggat gctgaaggcc agaggagat actctgcattt caaggccctc 1140
	aagaaggatg tggcctgtat cggccgcacatc gtgggtgtca ccatgggttgc gaagcgggtg 1200
45	ctgacacttcc ccccgagatc tcccttcttcc acccaccatca tctgcacattt ccagaccaag 1260
	gaccacccgtt tttttgtat gggatcttc aacgggggggg acctgtatgtt ccacatccatc 1320
	gacaaaggcc gttttaactt ctaccgttgc acgtttatc cggctgatgat aatgtgttgc 1380
	ctgcagtttcc tacacagccaa gggcatcatt tacaggggacc tcaaacttgc caatgtgttgc 1440
	ttggacccggg atggccacatc caagatttgc gactttggaa tggcaaaaga gaacatattc 1500
50	ggggagagcc gggccagccatc ttctgcggcc accccctgactt atatgcggcc ttggatccca 1560
	caggcccttca agtacacattt ctctgtggac tgggtggatcc tgggggttctt tctgtacgag 1620
	atgctcattt gcccgtcccc cttccatggat gatgtatgggg atgaacttcc cggatccatc 1680
	cgtgtggaca cggccacatca tccccctgtt atcaccatggaa agtccaaggatc catcctggag 1740
	aagcttttgc aaaggaaacc aaccaagagg ctggaaatgc cggaaacat caaaatccac 1800
55	cccttcttca agaccataaa ctggactctt ctggaaaaggc ggaggttggaa gccacccttc 1860
	aggcccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttt accaggagtt cctgaacgag 1920
	aggcgcgccttcc tctcctacatc cgacaagaac ctcatcgactt ccattggacca gtctgcattc 1980
	gctggcttcc ccttcttgc gccccaaatttcc gaggcaccttcc tggaaagatttgc a 2031
60	<210> 114
	<211> 2049
	<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

atgtcgctcg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcacatcg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgctc tcaagaaggg ccaccagctg 120

10 ctggaccctt atctgacggt gaggcgtggac cagggtgcgcg tgggcccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccac 5 gtacaacgcg gaggtttgcgc ctaacgtcac cgacggggc 240

cacctcgagt tgccgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcgacacg accggcgcctt cggacacac 360

gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttaccgg gagggttgg 420

15 gaagctactc tccagagaga ccggatcttc aaacattttt ccaggaagcg ccaaagggt 480
atgcgaaggc gagtccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgtt tctgaggcag 540

cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tggggggaa acagggttat 600
cagtgcacag tggcacctt tggcgccat aaacgctgc atcatctaa tggcacagcc 660

20 tggacttgcc aaaacaatata taacaaagtg gattcaaga ttgcagaaca gagggttggg 720
atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaa tgccaaacatt ctgcgatcac 780

tgtggctcac tgcctctgggg aataatgcga caaggacttc agttaaaat atgttaaaatg 840
aatgtgcata ttcatgtca agcgaacgtg gcccctaact tggggtaaa tgcggtgaa 900

cttgccaaaga ccctggcagg gatgggtctc caacccggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgaccct aagacacag gaaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020

25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat cggaggtttg 1080
gggaagggggaa gtttgggaa ggtgtgtctt gcaagagtaa aagaaaacagg agacctctat 1140

gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgtgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaaa ggtatcctgtc tctggccgc aatcaccctt tcctcactca gttgttctgc 1260

30 tgccttcaga ccccccgtatc tctgtttttt gtgtggatg ttgtgaatgg gggtgacttg 1320
atgttccaca ttcatgtc tgcgtttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380

gaaatcattt cgctctcat gttccatcat gataaaaggaa tcatactatag agatctgaaa 1440
ctggacaaatg tccctgttgg ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaaatgtgc 1500

aaggaggggaa ttgtcaatgg tgcaccacg gcccattctt gtggcacgc agactatatc 1560
gctccagaga tccctccagga aatgtgtac gggcctgcag tagactggg ggcataatggg 1620

35 gtgttgcctt atgagatgtc ctgtgtcac ggcgcctttt aggacagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccataactgaa tggatggatg gtctaccctt cctggctcca tgaagatgcc 1740

acagggatcc taaaatctt catgaccaag aacccacca tgcgttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgcctt cttgagacat ctttttttta agggaaatcgat cttggcccg 1860

40 ctgaaccatc gccaatataga accgcctttc agacccagaa tcaaatacccg agaagatgtc 1920
agtaatttt accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccat tggatgggaa 1980

catttccaa tgattaacca ggttggatggg agaaaactttt cctatgtgtc tccagaattt 2040

caaccatag 2049

45 <210> 115
<211> 948
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> PKC epsilon
<310> XM002370

<400> 115

55 atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgtcg tgaaggctt aaagaaggac 60
gtcatccatc aggtatgtca cgtggactgc acaatgcac agaagaggat tttggctctg 120

gcacggaaac acccgatctt taccacactc tactgtcgat tccagacaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggaaatatgtt aaatggatgg gacctcatgt ttcagattca ggcgtcccga 240

60 aaattcgacg agcctcgatc acggatctat gtcgcagagg tcacatcgcc cctcatgttc 300
ctccaccacg atggagatcat ctacagggat ttgaaactgg acaacatcc tctggatgca 360

gaagggtact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcacgg aaggattctt gatgggttg 420
acgaccacca cttctgtgg gactctgtac tacatagctc ctgagatctt gcaaggatgg 480

gagtatggcc cctccgtgga ctgggtggcc ctgggggtgc ttagtgcata gatgtggct 540
ggacagcctc ccttgaggc cgacaatgag gacgacctat tttagtccat cctccatgac 600
gacgtgtgt acccagtctg gtcagcaag gaggctgtca gcatcttcaa agctttcatg 660
5 acgaagaatc cccacaagcg cctgggtgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgcccac 720
aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
ccacccttca aaccacgcat taaaacaaa agagacgtca ataattttga ccaagactt 840
acccggaaag agccggtaact cacccttgc gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
gaggaattca aaggtttctc ctacttttgtt gaagacctga tgccctga 948

10 <210> 116
<211> 1764
<212> DNA
15 <213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC iota
<310> NM002740

20 <400> 116
atgtccacaca cggtcgccagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggc ccgggtgaaa 60
gcctactacc gccccgatata catgataaca cattttgaaac cttccatctc ctttgaggc 120
ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctttt caccatgaaa 180
25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcatgtgtt cccttggta 300
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagagggtca 360
cgccgctgga gaaagcttta ttgtcccaat gggcacactt tccaaagccaa gcgtttcaac 420
aggcgtgctc actgtgcccatt ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggat 480
30 aagtgcatca actgcaaaact cttgggttcat aagaatgtcc ataaactcgat cacaatttggaa 540
tgtggccgcg attcttgcc acaggaacca gtgtgcccata tggatcgatc atccatgcat 600
tctgaccatg cacagacatg aattccatataatccatgtt gtcatgagag tttggatcaa 660
gttggtaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaatgtt gcaaaagctt atccagtcata 720
ggtcttcagg attttgattt gctccggta attaggaagag gaaggatgtc caaagtactg 780
35 ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgatatt tatgcaatga aagtgtgaa aaaagagctt 840
gttaatgatg atgaggatata tggatggta cagacagaga agcatgttt tgagcaggca 900
tccaaatcatc ctcccttgc tgggctgcat tcttgcttc agacagaaag cagattgttc 960
40 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcacgc acaaagaaaa 1020
cttcctgaaag aacatgccat attttactct gcagaaatca gtcttagcatt aaattatctt 1080
catgagcgag ggataattta tagagatttgc aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
ggccacatta aactcaactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagataca 1200
accagcactt tctgtggatc tcctaattac attgctccctg aaatttttaag aggagaagat 1260
tatggttca gtgttgactg gtgggtctt ggagtgtctca tggatgttgc gatggcagga 1320
45 aggtctccat ttgatattgtt tggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
ctcttccaag ttatggtaaaaacaaattt cgcataccac gttctctgtc tggaaaagct 1440
gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
50 caaacaggat ttgctgatata tcaggacac ccgttcttcc gaaatgttgc tgggatgt 1560
atggagaaaa aacagggtgtt acctccctt aaacccaaaata tttctgggaa atttgggtt 1620
gacaactttt attctcgatg tactaatgaa ctgtccacg tcactccaga tgacgatgac 1680
attgtgagga agattgtatca gtctgaattt gaagggttttgc agtataatcaa tcctctttt 1740
50 atgtctcgatg aagaatgtgtt ctga 1764

<210> 117
<211> 2451
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC mu
60 <310> XM007234

<400> 117

	atgtatgata	agatcctgct	ttttcgccat	gaccctacct	ctgaaaacat	ccttcagctg	60
	gtgaaaaggcg	ccagtatat	ccaggaaggc	gatcttattg	aagtggctt	gtcagcttcc	120
	gccaccttg	aagactttca	gattcgccc	cacgctctct	ttgttcattc	atacagagct	180
	ccagcttct	gtgatcaact	tggagaaaatg	ctgtggggc	tggtacgtca	aggtcttaaa	240
5	tgtgaagggt	gtggctcgaa	ttaccataag	agatgtgcatt	ttaaaatacc	caacaattgc	300
	agcgggtgtg	ggcgagaaag	gctctcaaacc	gttccctca	ctggggtcag	caccatccgc	360
	acatcatctg	ctgaactctc	tacaagtgc	cctgtatgagc	cccttctgca	aaaatcacca	420
	tcagagtcgt	ttattggctcg	agagaagagg	tcaaattctc	aatcatacat	tggacgacca	480
10	attcaccttg	acaagatttt	gatgtctaaa	gttaaaagtgc	cgcacacatt	tgtcatccac	540
	tcctacaccc	ggcccacagt	gtgccagttac	tgcaagaagc	ttctgaaggg	gtttttcagg	600
	cagggctgtc	agtgc当地	ttgcagattc	aactgcata	aacgttgc	accgaaagta	660
	ccaaacaact	gccttggcga	agtgcattt	aatggagatt	tgcttagccc	tggggcagag	720
	tctgtatgtt	tcatggaaaga	agggagtgtat	gacaatgata	gtgaaaggaa	cagtggcgtc	780
15	atggatgata	tggaaagaagc	aatggtccaa	gatgc当地	tggcaatggc	agagtgc当地	840
	aacgacagt	gcgagatc	agatccagac	ccagaccac	aggacgcca	cagaaccat	900
	agtccatcaa	caagcaacaa	tatcccactc	atagggttag	tgcagtcgt	caaacacacg	960
	aagaggaaaa	gcagcacagt	catgaaagaa	ggatggatgg	tccactacac	cagcaaggac	1020
	acgctgcgga	aacggcacta	ttggagattt	gatagcaaat	gtattaccct	ctttcagaat	1080
20	gacacaggaa	gcaggtacta	caaggaattt	cctttatctg	aaatttgtc	tctggaacca	1140
	gtaaaaactt	cagctttaat	tcctaatggg	gccaatcctc	attgtttcga	aatcactacg	1200
	gcaaatgtat	tgtattatgt	gggagaaaaat	gtggtcaatc	cttcagcccc	atcaccaaat	1260
	aacagtgttc	tcaccagtgg	cgttggtgc	gatgtggcca	ggatgtggga	gatagccatc	1320
	cagcatgccc	ttatgcccgt	cattcccaag	ggctcctccg	tgggtacagg	aaccaacttg	1380
25	cacagagata	tctctgttag	tattttagta	tcaaattgcc	agattcaaga	aatgtggac	1440
	atcagcacag	tatatacgat	ttttcctgtat	gaagtaactgg	gttctggaca	gttttggaaat	1500
	gtttatggag	gaaaacatcg	taaaacagga	agagatgtat	ctattaaaat	cattgacaata	1560
	ttacgattt	caacaaaaca	agaaaagccag	cttcgtat	aggttgcaat	tctacagaac	1620
	cttcatcacc	ctgtgtttgt	aaatttggag	tgtatgttt	agacgcctga	aagagtgtt	1680
30	gttggatgg	aaaaactccaa	tggagacatg	ctggaaatgta	tcttgtcaag	tggaaaaggc	1740
	aggttgcag	agcacataac	gaagttttta	attactcaga	tactctggc	tttgcggcac	1800
	cttcatttt	aaaatatacg	tcactgtgac	ctcaaaaccag	aaaatgtgtt	gctagctca	1860
	gctgatcctt	ttcctcaggat	gaaactttgt	gattttgggt	ttgcccggat	cattggagag	1920
	aagtcttcc	ggaggtcgt	ggtgggtacc	cccgcttacc	tggctcctga	ggtcctaagg	1980
35	aacaagggt	acaatcgctc	tctagacatg	tggctctgtt	gggtcatcat	ctatgtaaag	2040
	ctaaggcgca	cattccatt	taatgaagat	gaagacatac	acgacaaat	tcagaatgca	2100
	gctttcatgt	atccaccaaa	tccctggaaag	gaaatatactc	atgaagccat	tgtatcttac	2160
	aacaatttgc	tgc当地	aatgagaaag	cgctacagtg	tggataagac	cttgagccac	2220
	ccttggctac	aggactatca	gacctggta	gatttgc当地	agctggaaatg	caaaaatcggg	2280
	gagcgctaca	tcacccatga	aagtgtatgc	ctgaggtggg	agaagtatgc	aggcgagcag	2340
40	gggctgcagt	accccacaca	cctgtatcaat	ccaagtgc	gccacagtga	cactcctgag	2400
	actqaqaaaa	cagaaatgaa	aqccctcggt	qaqcgtgtca	qcatcctatq	a	2451

45 <210> 118
<211> 2673
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

50 <300>
<302> PKC nu
<310> NM005813

55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215	220	225	230	235	240	245	250
<400> 118																																							
55	atgtctgcaa	ataattcccc	tccatcagcc	cagaagtctg	tattaccac	agctattcct	60																																
	gctgtgcttc	cagctgcttc	tccgtgttca	agtcctaaga	cgggactctc	tgcccgaactc	120																																
	tctaattggaa	gcttcagtgc	accatcaactc	accaactcca	gagggtcagt	gcatacagtt	180																																
	tcatttctac	tgcaaattgg	cctcacacgg	gagagtgtta	ccattgaagc	ccaggaactg	240																																
	tctttatctg	ctgtcaagga	tcttgtgtgc	tccatagttt	atcaaaaagtt	tccagagtgt	300																																
60	ggattcttgg	gcatgtatga	caaaaattctt	ctctttcgcc	atgacatgaa	ctcagaaaaac	360																																
	attttgcagc	tgattacctc	agcagatgaa	atacatgaag	gagacctagt	ggaagtgttt	420																																
	ctttcagctt	tagccacagt	agaagacttc	cagattcgtc	cacatactct	ctatgtacat	480																																
	tcttacaaag	ctcctacttt	ctgtgattac	tgtggtgaga	tgctgtgggg	attggtaacgt	540																																

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtgagg	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatctt	accaggaccc	660
	ggcctctcg	ttccaagacc	cctacagcct	aatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgg	gtggcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtcgag	agtggaaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcgat	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctcttgcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaaacaga	tacagatata	1020
10	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaaat	agtgtatgta	gtcggggtt	ggatgacaca	1080
	gaagagccat	caccccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tatcccgcta	1200
	atagggggtt	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaaat	gttgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccatacac	cagcagggt	aaacctggaaa	agaggcatta	ttggagatct	1320
15	gacagcaaat	gtctaaccatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtattt	taagggaaatt	1380
	ccactttcag	aaattctccg	catatotica	ccacgagatt	tcacaaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttg	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgttagc	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
20	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatatc	agtactgtt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttggtt	cagggcagg	tggcatcg	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccc	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
25	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgt	gtaatggaaa	agctgcattgg	agatatgttg	1980
	gaaatgattc	tatccagtg	gaaaagtccg	cttccagaac	gaattactaa	attcatggc	2040
	acacagatac	ttgttgctt	gaggaatctg	cattttaaag	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgt	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttgatttg	cacgcattat	tggtgaaaag	tcattcagg	gatctgtggt	aggaactc	2220
30	gcatacttag	ccccgtaaat	tctccggagc	aaagggttaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgaggc	agtggcacat	ttccctttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaaatg	accaaataatcc	aaatgtcgca	tttatgtacc	caccaaatacc	atggagagaa	2400
	atttctggtg	aagaattatg	tctgataaac	aatctgttcc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgtt	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgc	2520
35	cttagagaat	ttgaaaactcg	cattggagaa	cgtttacatt	cacatgaaag	tgatgtatgct	2580
	cgctggaaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaataccat	atgatatgg	agaagatcct	taa			2673

40 <210> 119
<211> 2121
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

45 <300>
<302> PKC tau
<310> NM006257

	<400> 119	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
50		cagggcggagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
		aacgggcaga	tgtatatacca	aaaaaaagcct	accatgtacc	caccctggaa	cagcacttt	180
		gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcatg	cagatcattt	tgaaaggcaa	aaacgtggac	240
		ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
55		gggaagacag	aaatatggtt	agagctgaaa	cctcaaggcc	aatgtcta	aatgtcaaga	360
		tactttctgg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgtaa	ttgagacgga	aggcttcttt	420
		gcttgcata	agccccgggg	tgccatcaag	caggccaaagg	tcccacacgt	caagtgcac	480
		gagttcactg	ccaccccttt	cccacagccc	acattttgc	ctgtctgcca	cgagttgtc	540
		tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
60		tgtattgata	aaggtaatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
		ttccacaagg	agagattcaa	aattgcacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
		agcccgacct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
		aagtgtgtat	catgtggcat	gaatgtgcatt	catagatgcc	agacaaaaggt	ggccaaacctt	840

tggcataa accagaagct aatggctgaa gggctggcca tgattgagag cactcaacag 900
 gctcgctgct taagagatac tgaacagatc ttcagagaag gtccgggttga aattggctc 960
 ccatgctcca tcaaaaatga agcaaggccg ccatgtttac cgacaccggg aaaaagagag 1020
 cctcaggcata ttcctggga gtctccgtt gatgagggtgg ataaaatgtg ccatcttcca 1080
 5 gaacctgaac tgaacacaaga aagaccatct ctgcagatta aactaaaaat tgaggatttt 1140
 atcttgacaca aaatgttggg gaaaggaagt tttggcaagg tcttcctggc agaattcaag 1200
 aaaaccaatc aatttttcgc aataaaggcc ttaaagaaag atgtggtctt gatggacgat 1260
 gatgttgggt gcacgatggt agagaagaga gttcttcct tggcctggga gcatccgtt 1320
 ctgacgcaca tgggggttac attccagacc aaggaaaaacc tctttttgt gatggagttac 1380
 10 ctcacccggag gggacttaat gtaccacatc caaagctgcc acaagtttga cctttccaga 1440
 gcgacgtttt atgctgctga aatcattctt ggtctgcagt tccttcattc caaaggaata 1500
 gtctacccggg accttggatc agataacatc ctgttagaca aagatggaca tatcaagatc 1560
 gcccggatttt gaaatgtgcaa ggagaacatg ttagggatg ccaagacgaa taccttctgt 1620
 15 gggacacccgtt actacatcgc cccagagatc ttgctgggtt agaaatacaa ccactctgt 1680
 gacttgggtt cttccgggt tctcccttat gaaatgctga ttggtcagtc gcctttccac 1740
 gggcaggatg aggaggagct tttccactcc atccgcattt gcaatccctt ttacccacgg 1800
 tggctggaga aggaagcaaa ggacccctt gtaagctt tcgtgcgaga acctgagaag 1860
 aggctggcg tggggggaga catccgcac caccctttt ttcggggatg caactgggag 1920
 20 gaacttggac ggaaggagat tgaccaccg ttccggccga aagtgaatc accatttgac 1980
 tgcagcaatt tgcacaaaga attcttaaac gagaagcccc ggctgtcatt tgccgacaga 2040
 gcactgatca acagcatggc ccagaatatg ttcaggaact tttcccttcat gaacccccc 2100
 atggagcgcc tggatatcctg a 2121

25 <210> 120
 <211> 1779
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> PKC zeta
 <310> NM2744

<400> 120

35 atgcccagca ggaccgaccc caagatggaa gggagcggcg gcccgtccg cctcaaggcg 60
 cattacgggg gggacatctt catcaccatgc gtggacgcgg ccacgacattt cgaggagctc 120
 tgtgaggaag tggagagatcat gtgtcgctg caccagcagc acccgctcac cctcaagtgg 180
 gtggacacggc aaggtgaccc ttgcacgggt tcctcccaaga tggagcttggg agaggcttcc 240
 40 cgcctggccc gtcagtgcag ggatgaaggc ttcatttcattt atgtttttcc gaggccctt 300
 gaggcggctg gcctgcattt tccggagaa gacaaatcta tctaccgcgg gggagccaga 360
 agatggagga agctgttaccg tgccaaacggc cacctttcc aagccaagcg cttaaacagg 420
 agagctact gccgtcgtt cagcgagagg atatggggcc tcgcgaggca aggctacagg 480
 tgcattcaact gcaaactgtt ggtccataag cgcgtccacg gcctcgatccc gctgaccc 540
 45 aggaagcata tggattctgt catgccttcc caagggccctt cagtagacga caagaacgag 600
 gacggccgacc ttccctccga ggagacagat ggaattgtt acattttctt atcccgaaag 660
 catgacagca ttaaagacga ctcggaggac cttaaaggccat ttatcgatgg gatggatgg 720
 atcaaaaatctt ctcagggggt tgggtcgatc gacttttggc taatcgatg catcggccgc 780
 gggagctacg ccaagggtt cctgggtcgatc ttgaagaaga atgaccaaat ttacgcctatg 840
 50 aaagtggta agaaaagagct ggtgcgtat gacgaggata ttgtactggg acagacagag 900
 aagcacgtgt ttgagcggc atccagcaac cccttccttgg tcggattaca ctccctgtt 960
 cagacgacaa gtcgggttgc cctggatcattt ggtacgtca acggcggggc cctgatgttc 1020
 cacatgcaga ggcagaggaa gctcccttgc gaggacgcgc ggttctacgc ggccgagatc 1080
 tgcattcgccc tcaacttcctt gcacgagagg gggatcatctt acaggacatc gaaactggac 1140
 55 aacgtcttcc tggatgcggc cggggacatc aagctcacatc actacggcat gtcgaaaggaa 1200
 ggcctggccc ctgggtacac aacgacact ttctgcggaa ccccaattt catcgcccc 1260
 gaaatcttgc gggggagaggg gttacgggttc acgtggact ggtggggcgct gggagtttcc 1320
 atgtttggaa tggatggccgg gtcgtccccc ttgcacatca tcaccgcacaa cccggacatc 1380
 aacacagagg actacccctt ccaagtgtatc ctggagaagc ccatccggat ccccccgtt 1440
 60 ctgtccgtca aaggcccttca tggttttttttaa ggattttttaa ataaggaccc caaagagagg 1500
 ctggcgttcc gggccacagac tggattttctt gacatcaagt cccacgcgtt ctccgcagc 1560
 atagacttggg acttgcttgg gaaaggacag gggctccctt cattccagcc acagatcaca 1620
 gacgactacg gtcgtggacaa ctttgcacaca cagttcacca gcgagcccg gcgactgtacc 1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtca agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaaccat tattgctgtc caccgaggag tcgggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

15 <400> 121
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgct tgctgctcta cctccaccat 60
gccaagtggt cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgcccattt caatcgagac cctgggtggac 180
atcttcagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tggcccttg 240
atgcgtatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcttac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagago aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaatgtt cctgcaaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25

<210> 122
<211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgccccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccccggc caccagagga aagtgggtgtc atggatagat 120
gtgtataactc gegctacctg ccagccccgg gaggtgggtgg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtggcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
tgctgcccctg acgatggccct ggagtggtgtc cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
atcctcatga tccggatccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacacgc 360
cagtgtgaat gcagacactaa aaaaaaggac agtgcgtgtca agccagacag ggctgcccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcaccc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccagggc cctctgcccc cgctgcaccc 540
agcaccacca ggcgcctgac cccggaccc gccgcgcgcg ctggccgacgc cgcagcttcc 600
tccgttgcaccc agggcgggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tttttcttgc tcggcgctgc gctgctcccg 60
ggtcctcgcg aggccggccgc cgccgcgcgc gccttcgagt ccggactcga cctctcgac 120
gcggagcccg acgcggggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtt 180

cggctctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
 tacaagggtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgcgc gcaagcacatt ataatacaga gatcttggaaa 360
 agtattgata atgagtgaa aaagactcaa tgcattccac gggaggtgtg tatagatgtg 420
 5 gggaggagt ttggagtcgc gacaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtgggg gttgctgca tagtgagggg ctgcagtgc tgaacaccag cacgagctac 540
 ctcagcaaga cgttatttga aattacagtgc cctctctctc aaggccccaa accagtaaca 600
 atcagtttgc ccaatcacac ttccctccga tgcattgtcta aactggatgt ttacagacaa 660
 gttcattcca ttatttagacg ttccctccga gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
 10 aagacctgcc cccaccaatta catgtggaaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gattttatgt ttccctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaca aggagctgg tgaagagacc tgcattgtgc tctcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggacccca caaagaacta gacagaaact catgcctgtg tgcattgtaaa 960
 15 aacaaactct tcctcagccca atgtggggcc aaccgagaat ttgtatggaaa cacatgccag 1020
 tgtgtatgtaa aagaacacccccc ccccaaaaat caacccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgttttgc taaaaggaa agaagttcca ccaccaaaaca 1140
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cggccagaagg cttgtgagcc aggatttca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattggaa aagaccaca aatgagctaa 1260

20 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185

30 <400> 124
 atattcaaaa ttatcagaga gtggtagtg gtgaatgttt tcatgtatgtt gtacgtccag 60
 ctggcagg gctccagtaa tgaacatggc ccagtgaagc gatcatctca gtccacattt 120
 gaacgatctg aacagcagat caggctgtc tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 35 cactctgagg acttggaaatgtc gtggagatgc aggctgaggc tcaaaagttt taccatgt 240
 gactctcgct cagcatccca tcgggtccact aggtttgggg caactttctca tgacattgaa 300
 acactaaaag ttatagatga agaatggcaa agaactcaatgc gcaatccat agaaacgtgc 360
 gtggagggtgg ccagttagtgc ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc cccttgggtg 420
 aacgtttcc gatgtgggtgg ctgttcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccaggc 480
 acctcgtaa ttccaaaca gcttttgag atatcagttgc ctgttgcatac agtacctgaa 540
 40 ttagtgcctt taaaagggttgc caatcataca gtttgcataatgc gcttgcacac agccccccgc 600
 catccataacttcaattatcag aagatccatc cagatccctt aagaagatcg ctgttccat 660
 tccaaagaaac tctgtccat tgcattgtca tggatagca acaaattgtaa atgtgttttgc 720
 caggaggaaa atccacttgc tggaaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 45 tggggccac acatgtatgttgc tgacaaatgtc cgatgttttttgc gtttgcataatgc agtacccatgt 840
 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcattgtgc ttgatgtca agaaagtcgt 900
 gagacctgtc gccagaagca caagctattt cacccttgcataatgc cctgcagatgc tgaggacaga 960
 tgcccttttcaatccatc gtttgcataatgc gtttgcataatgc gtttgcataatgc 1020
 ttccaaaggc agaaaaggcc tgcccaagggg ccccaacagcc gaaagaatcc ttgtca 1074

50 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577

60 <400> 125
 atggccttgg ccggggccccc tgcggggccgc ccatgcgcgc cggcgctggaa ggccctgttc 60
 gggggccggccgc cgctgcggct gctgcactcc tcgcagatcg tcatcatctc cggccggc 120

5 gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccggc cccctgcgac 180
 cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgcggcggc ccacacccag tgcgcggcgg 240
 cccgcgctcg gccgccccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtag 300
 ctggccgaga gcagtggggc agctcgggc agaggccgccc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
 10 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcactgaatc tgaccaccaa ggcgttctg 420
 gagctgctga gcccactcgcc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgaggtgctg 480
 aaggtgcaga agcggcgcatt ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
 gccaagaagt ccaagaacca catcaggatgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgtcggc 600
 ggacggcttgg 1200
 15 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
 cagcgcctgg cctacgtgac gtgtcaggac ctgcgttagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
 atggttatgg ttagtcaaaagg ccctcctgg acccagctcc aagccgtggaa ctcttcggag 840
 aactttcaga ttcctttaa gagcaaacaag ggcccgatcg atgttttctt gtgccttgg 900
 gagaccgttag gtgggatcag ccctggaaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
 20 atcagagacc ttctcgactg tgactttggg gacctcaccc ccctggattt ctga 1314

25 <210> 126
 <211> 166
 <212> DNA
 <213> Human papillomavirus
 30 <300>
 <302> EBER-1
 <310> J02078
 <400> 126
 ggacctacgc tgcccttagag gttttgctag ggaggagacg tttgtggctg tagccaccc 60
 tcccgggtac aagtcccggg tgggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
 35 tttctggcgt ctgcgttcaa gtaccagctg gtggtccgca tttttt 166

40 <210> 127
 <211> 172
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus
 45 <300>
 <302> EBER-2
 <310> J02078
 <400> 127
 ggacagccgt tgcccttagtg gtttcggaca caccgccaac gtcagtgcg gtgctaccga 60
 cccgaggta agtcccgaaa gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
 50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

55 <210> 128
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus
 60 <300>
 <302> NS2
 <310> AJ238799
 <400> 128

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgg a ggcgcggg ttcgttaggtct gatactctt 60
accttgcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatgggtggg acaatatttt 120
atcaccaggc ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccccc ccctcaacgt tcggggggg 180
5 cgcgtatccg tcatcctcct cacgtgcgcg atccacccag agctaattt taccatcacc 240
aaaatcttc tcgcctact cggtccactc atggtgctcc aggctggat aaccaaagt 300
ccgtacttcg tgccgcaca cgggctcatt cgtgcattgca tgctgggtcg gaagggttgct 360
gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagtggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
tatgaccatc tcaaaaaact gcccggactgg gcccacgcgg gcctacgaga cttgcgggt 480
10 gcagttgagc cggcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
accgcggcgt gtggggacat catctgggc ctgcccgtct ccgcggcag ggggagggag 600
atacatctgg gaccggcaga cagccttggaa gggcagggtt ggcgactcct c 651

15 <210> 129
<211> 161
<212> DNA
<213> Hepatitis C virus

20 <300>
<302> NS4A
<310> AJ238799

25 <400> 129
gcacacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
gcagcgtgggt cattgtgggc aggatcatct tgcgggaaa gcccggcatttccgaca 120
ggaaagtccct ttaccgggag ttcgatgaga tggaaagatgt c 161

30 <210> 130
<211> 783
<212> DNA
<213> Hepatitis C virus

35 <300>
<302> NS4B
<310> AJ238799

40 <400> 130
gcctcacacc tcccttacat cgaacaggaa atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
gcaatcggt tgcgtcaaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgtcc cgtgggtggaa 120
tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gogaagcata tgtgaaattt catcagcggg 180
atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cttggcaacc cgcgtatagc atcaactgt 240
45 gcattcacag cctctatcac cagccgcctc accacccaac ataccctctt gtttacatc 300
ctggggggat ggggtggccgc ccaacttgc ctcccagcg ctgtttctgc ttctgttaggc 360
gcccgcacatcg ctggagcggc tggtaggc ataggccttgc ggaagggtgt tggatattt 420
ttggcagggtt atggagcagg ggtggcaggc gggctcgatgg ctttaaggtt catgagcggc 480
gagatggcctt ccacggagga cttggtaac ctactccctg ctatccctc ccctggggcc 540
ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcgcc acgtggggccc agggggagggg 600
50 gctgtgcagt ggtgaaccc gctgatagcg ttcgtttcgcc gggtaacca cgtctccccc 660
acgcactatg tgcctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatctt ctctagttt 720
accatcactc agctgctgaa gaggcttac cagtgatca acgaggactg ctccacgcca 780
tgc 783

55 <210> 131
<211> 1341
<212> DNA
<213> Hepatitis C virus

60 <300>
<302> NS5A
<310> AJ238799

	<400>	131						
5	tccggctcg	ggctaagaga	tgtttgggat	tggatatgca	cggtgttgac	tgatttcaag	60	
	acctggctcc	agtccaaagct	cctggccgcga	ttggccggag	tcccccttctt	ctcatgtcaa	120	
	cgtgggtaca	agggagtcg	gcggggcgcac	ggcatcatgc	aaaccacctg	ccatgtgga	180	
	gcacagatca	ccggacatgt	aaaaaacggt	tccatgagga	tcgtggggcc	taggacctgt	240	
10	agtaaacacgt	ggcatggaac	atccccatt	aacgcgtaca	ccacggggcc	ctgcacgc	300	
	tccccggcgc	caaattattc	tagggcgctg	tggccggtgg	ctgctgagga	gtacgtggag	360	
	gttacgcggg	tgggggattt	ccactacgtg	acgggcatga	ccactgacaa	cgtaaagtgc	420	
	ccgtgtcagg	ttccggccccc	cgaattttc	acagaagtgg	atggggtgcg	gttcacagg	480	
	taacgctccag	cgtgcaaacc	cctcctacgg	gaggaggtca	cattctgtt	cgggctcaat	540	
	caataccctgg	ttgggtcaca	gctcccatgc	gagccgcac	cgacgtac	agtgtcact	600	
15	tccatgtctca	ccgacccttc	ccacattacg	gcccggacgg	ctaagcgtag	gttggccagg	660	
	ggatctcccc	cctcttggc	cagctcatca	gctagccagc	tgtctgcgc	ttccttgaag	720	
	gcaacatgc	ctacccgtca	tgactccccg	gacgcgtacc	tcatcgaggc	caacccctctg	780	
	ttggccggcagg	agatgggggg	gaacatcacc	cgctggag	cagaaaaataa	gttagtaatt	840	
	ttggactctt	tcgagccgt	ccaaggccgg	gaggatgaga	ggggaaatatac	gttcccccgg	900	
	gagatcctgc	ggaggtccag	gaaattccct	cgacgcgtac	ccatatgggc	acggccggat	960	
20	tacaaccctc	cactgttaga	gtcctggaaag	gaccggact	acgtccctcc	agtggatcac	1020	
	gggtgtccat	tgccgcctgc	caaggccccct	ccgataccac	ctccacggag	gaagaggacg	1080	
	gttgtcctgt	cagaatctac	cgtgtcttct	gccttggcgg	agctcgccac	aaagaccc	1140	
	ggcagctccg	aatcgtcgcc	cgtcgacagc	ggcacggcaa	cggcctctcc	tgaccagccc	1200	
	tccgacgacg	gcgacgcggg	atccgacgtt	gagtcgtact	cctccatgcc	ccccctttag	1260	
25	ggggagccgg	gggatcccg	tctcagcgac	gggtcttgggt	ctaccgtaag	cgaggaggt	1320	
	agtgaggacg	tcgtctgctg	c				1341	

30 <210> 132
<211> 1772
<212> DNA
<213> Hepatitis C virus

35 <300>
<302> NS5B
<310> A.T238799

<400>	132	tcgatgtct	acacatggac	aggcgccctg	atcacgccat	gcgctgcgga	ggaaacccaag	60
40		ctgcccataa	atgcaactgag	caactcttg	ctccgtcacc	acaacttggt	ctatgctaca	120
		acatctcgca	gcgcaagcct	gcccagaag	aaggcacct	ttgacagact	gcaggtccctg	180
		gacgaccact	accgggacgt	gctcaaggag	atgaaaggcga	aggcgtccac	agttaaaggct	240
45		aaacttctat	ccgtggagga	agcctgtaaag	ctgacgcccc	cacattcggc	cagatctaaa	300
		tttggctatg	gggcaaagga	cgtccggAAC	ctatccagca	aggccgttaa	ccacatccgc	360
		tccgtgtgga	aggacttgc	ggaagacact	gagacaccaa	ttgacaccac	catcatggca	420
		aaaaatgagg	ttttctgcgt	ccaaccagag	aaggggggcc	gcaaggccagc	tgcgcattatc	480
50		gtattcccaag	atttgggggt	tcgtgtgtgc	gagaaaatgg	ccctttacga	tgtggctcc	540
		accctccctc	aggccgtat	gggcttca	tacggattcc	aataactctcc	tggacagcgg	600
		gtcgagttcc	tggtgaatgc	ctggaaagcg	aagaaatgcc	ctatggcctt	cgcataatgac	660
55		acccgctgtt	ttgactcaac	ggtaactgag	aatgacatcc	gtgttgagga	gtcaatctac	720
		caatgttgg	acttggcccc	cgaaggccaga	caggccataa	ggtcgtctac	agagcggcct	780
		tacatcgggg	gccccctgac	taattctaaa	gggcagaact	gcccgtatcg	ccggtgcgc	840
		gcgagcgggt	tactgacgac	cagtcgggt	aataccctca	catgttactt	gaaggccgc	900
60		gccccctgtc	gagtcgcaaa	gtccaggac	tgacgatgc	tcgtatgcgg	agacgaccc	960
		gtcggttatatc	gtgaaaagcgc	ggggacccaa	gaggacgagg	cgagctacg	gccttcacg	1020
		gaggctatga	ctagatactc	tgcggccct	ggggacccgc	ccaaaccaga	atacgacttg	1080
		gagttgataa	catcatgctc	ctccaatgt	tcagtcgcgc	acgatgcac	tggcaaaagg	1140
		gtgtactatc	tcacccgtga	ccccaccacc	ccccctgcgc	gggtgcgtg	ggagacagct	1200
		agacacacactc	cagtcattc	ctggcttagc	aaacatcatca	tgtatgcgcc	caccttgcgg	1260
		gcaaggatga	tcctgtatgac	tcatttttc	tccatccttc	tagctcaggaa	acaacttggaa	1320
		aaagccctag	attgtcagat	ctacggggcc	tgttactcca	ttgagccact	tgaccttaccc	1380
		cagatcatc	aacgactcca	tggccttagc	gcattttcac	tccatagtt	ctctccagggt	1440
		gagatcaata	gggtggcttc	atgcctcagg	aaacttgggg	taccggccctt	gcgagtctgg	1500

5 agacatcggg ccagaagtgt ccgcgcctagg ctactgtccc agggggggag ggctgcact 1560
 tggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttctgtgcgt gttacagcgg gggagacata 1680
 tatacacagcc tggctcggtgc ccgacccgc tggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggttag gcatctatct actcccaac cg 1772

10 <210> 133
 <211> 1892

<212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

15 <300>
 <302> NS3
 <310> AJ238799

20 <400> 133
 cgcctattac ggctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcata atcaactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac cagggtcgagg gggaggtcga agtggctcc accgcaacac 120

25 aatctttcct ggcacactgc gtcaatggcg tggcttggac tggctatcat ggtgcggct 180
 caaagaccct tggccggccaa aaggggccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240

acctcgtegg ctggcaagcg ccccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcgacact ttacttggtc acgaggcatg cgcgtgtcat tccgggtgcgc cggcggcg 360

30 acagcagggg gaggctactc tccccaggc cgcgttcctt cttgaaggcc tcttcggcg 420
 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcacatcc tgggtgtcc gtgtgcaccc 480
 gagggttgc gaaggcggtg gactttgtac cgcgtcgagtc tatggaaacc actatgcgt 540

35 ccccggtctt cacggacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc caggtggccc 600
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gcaactaagg gcccggctgcg tatgcagccc 660

aagggtataa ggtgttgc ctgaacccgt cgcgtccgc caccctaggt ttcggggcg 720
 atatgtctta ggcacatggt atcgacccata acatcagaac cggggttaagg accatcacca 780

40 cgggtgcccc catcacgtac tccacccatg gcaagtttc tgcgcacgg ggttgctctg 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900

tgggcacatcg gacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgtcg 960
 ccacccgtac gcctccggga tcggtcaccc tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020

45 tggccagcac tggagaaaatc ccctttatg gcaaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaaatg tggatggctc gccgcgaagc 1140

tgtccggcct cggactcaat gctgttagcat attaccgggg ccttggatgtc tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgttagcaa cggacgcctt aatgacgggc ttacccggcg 1260

50 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccc gacagtcgac ttcaacctgg 1320
 accccgacctt caccatttag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgtca cgctcgagc 1380

ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttggact ccaggagaac 1440
 ggcctcggg catgttcgtat tcctcggttc tggcgagtg ctatgacgcg ggctgtgtt 1500

'ggtagcggact cacgccccgc gagacccatcg ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttggccgt ctgcccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctcaccc 1620

55 acatagacgc ccattttttc tcccaactca agcaggcagg agacaacttc ccctacccgt 1680
 tagcatacca ggctacggc tgccgcaggc ctcaggctcc acctccatcg tgggacccaa 1740

tgtggaaatg tctccatccatc ctaaaacgcata cgctgcacgg gccaacgcgg ctgctgtata 1800
 ggctgggaggc cggtcaaaaac gaggttacta ccacacaccc cataacccaa tacatcatgg 1860

catgcatgtc ggctgacactg gaggtcgtca cg 1892

55 <210> 134
 <211> 822

<212> DNA

<213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> stmn cell factor

<310> M59964

<400> 134
 atgaagaaga cacaacttg gatttcact tgcatttatac ttcagctgtc cctatttaat 60

cctctcgta aaactgaagg gatctgcagg aatcggtgt ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgcgtccggg 180
 atggatgttt tgccaaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgtac ttctggacaa gttttcaat atttctgtaa gcttgagtaa ttattccatc 300
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgtgtac cttgtggagt gctgtcaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatc caagagccca gaacccaggc tcttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgtatcc ttcaaggact ttgttagtggc atctgaaact 480
 agtattgtg tggttctt aacatataagt octgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 10 aaaccatcta ttgttaccccc tggcagcc agtccctta ggaatgacag cagtagcgt 600
 aataggaagg cccaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctttat aattgcttt gttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaaatc ttacaaggc agttgaaaat atacaatata atgaagagga taatgagata 780
 agtatgtgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atggccccc cggctggaca gtcgcccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacacgac gtcggccctg agtgcagacc cgcccggtggc tgcagcagt 120
 gtgtcccttatt ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctgc 180
 30 aggttttgg tgccaggagga caagccagca tggctctgat attctggta cgttgggtca 240
 cgctgtgagc atgcggaccc cctggccctg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcggtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccagggtccg aaaacactgt gagttgtgcc gggccctcat ctgcccgcac 420
 gagaagccca gcccctccct gaagggaaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

40 <400> 136
 atgagccccc gcggggcgccc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tggactggcg 60
 tggaaattcc cggcgacccg gtcgcccattt ggagccagtg ccctctgtgt cgtggccctc 120
 tggctgtctt acatcttccc cgtctaccgg ctggccaaacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 45 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaaag actgctgca ccctggccat ctcttgcata tgactaaaat gaattccct 300
 atggggaaaga gcatgtggta tgacggggag ttttataact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaaaaaaa ttccagctgc cattgaagaa atgcgcgtg 420
 gtggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataaga tgaagcaa 480

50 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcccttgc tcaagtgtaa acactaaaggta tggtggatcc 540
 aaaagtctgt tagtgcacgc taatcccacg ataattcgcc aaaggttca gaaaccttctg 600
 tggccatggaa agacattttgt ggacaacatg aaaatctata accacagttt catctacatg 660
 cctgcctttt ctagtgcacgc aggaacacgg ccatctttga gggttttata tacactgtca 720
 55 gatgtttgtt ccaatcaaaac agtgcgtgtt gccaacccca acttctgtcg tagcatgg 780
 60 aagttctggaa aaagttagagg aatccatgcc aagcgccctgt ccacaggact ttttctgg 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaaggggtt gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

ttccatgcca tgcccgagga atttctccaa ctctggtatac ttcataaaaat cggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF14
<310> NM004115

<400> 137

15 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgate cgccagaagc ggcaggcg 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccc gcaagaaccc 120
aacggcaacc tggtgatata ctctccaaa gtgcgcatac tcggcctca 180
ttgcggcgcc aagatcccc gctcaagggt atagtgacca gtttatattg 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctgcattggaa ccaaggatga 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgtt tgccatcca 360
acagggttgt atatagccat gaatggagaa gtttacctt acccatcaga 420
cctgaatgca agtttaaaga atctgtttt gaaaattatt atgtatcta 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa 540
25 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttt 600
ttggaagtgtt ccatgtaccg agaaccatct ttgcattgtt ttggggaaac 660
cctgggtgtaa cggcaagtaa aagcacaagt gctgtcgtttaa taatgttgg 720
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
<211> 1503
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
<302> gag (HIV)
<310> NC001802

<400> 138

40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaatttt atcgatggg 60
ttaaggccag ggggaaagaa aaaaatataa ttaaaacata tagtatggc 120
ctagaacat tcgcagttaa tcctggctg ttagaaacat cagaaggctg 180
ctgggacagc tacaaccat cttcagaca ggatcagaag aacttagatc 240
acatgtacaa ccctcttattt tgcattcaaa agatagaga taaaagacac 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaaacaa agttagaaaa aagcagacca 360
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattaccctt tagtgcagaa 420
caaatggatc atcaggccat atcaccatgtt aactttaaatg catgggtaa 480
gagaaggctt tcagccaga agtgcataccc atgttttgcattatcaga 540
50 ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc 600
ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gatgtcatcc 660
gggcctattt caccaggcca gatggagagaa ccaaggggaa gtgcacatgc 720
agtacccttc aggaacaaat aggtggatg acaaataatc cacctatccc 780
atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgtt 840
55 agcattctgg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt 900
tataaaactc taagagccga gcaagttca caggaggtaa aaaattggat 960
ttgttggtcc aaaatgcgaa cccagattgt aagactattt taaaagcatt 1020
gctacactag aagaaatgtt gacagcatgt cagggagtag gaggaccgg 1080
agatgtttgg ctgaagcaat gagccaaatgtt acaaaattgtt ctaccat 1140
60 ggcaattttt ggaacccaaag aaagatgtt aagtgtttca attgtggca 1200
acagccagaa attgcagggc cccttagggaa aagggtgtt ggaatgtgg 1260
caccatgtt aagattgttac tgagagacag gctaattttt tagggaaat 1320
tacaaggggaa ggccaggggaa ttttcttcgtt aagcagaccag agccaaaccc 1380

gagagcttca ggtctgggtt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcccttaac ttccctcagg tcactcttg gcaacgaccc ctcgtcaca 1500
taa 1503

5

<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

10

<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

15

atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtata 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatggacc 120
agaatagggaa agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcaccc tccgggtcac cggtggcgc accagctgca ctggtcaggg ccccaagc 240
20 aaggcagcca agacacaaggc agctgagggt gcccctaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagcccccc ccatggaact gcagccccct gtctccccc agcagctgta gtgcaacccc 480
gttggtgctc tgaggagct ggtggtcgc aaaggctgca gtttgcggga gtacacagt 540
25 acccaggagt ctggggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtg 29 cacttccaaa aaattggcaa agcgaatgc ggcggccaaa 660
atgctgcttc gaggcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tggtggggc ttccgcctgg atggcttcg aaaccggggc 780
30 ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatctt gtcctccgc 840
atgtgctccc tgggctccc ggggtcccgt gcccctgcct gtcggctgt ctcagtgag 900
ctctctgagg agcaggccct tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gaggctgagt 960
ggactctgcc agtgcctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gtcggccccc gtgcctgca gtacctaag 1080
atcatggcag gcagcaagt 29 a 1101

35

<210> 140
<211> 219
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

40

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

45

<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gttggatcca cttgttattt taaagagtgt tgctttcatt gccaagttt tttcataaca 120
aaaggcttag gcatctcta tggcaggaag aagcggagac agcgcacgaag aactcctcaa 180
50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcgtaa 219

55

<210> 141
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
(R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuuacuuc uuuucgagau ggg 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

<400> 143
30 uauagguucc aggcuugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

<400> 144
45 ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 145
augcaggugc ggcuucucu ggcu 24

60 <210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

10 <400> 146
ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
uaacuucuuu ucgagagauggg u 21

30 <210> 148
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
ccacauaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

55 <210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 150
ccacaugaag cagcacgacu u

21

10 <210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

20 <400> 151
gucgugcugc uucauguggu c

21

25 <210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

35 <400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc

24

40 <210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5`-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

50 <400> 153
acaggaaugag gaucguuucg ca

22

55 <210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5`-UTR der Neomycin-Sequenz ist

<400> 154
ugcgaaacga uccucauccu gu

22

5 <210> 155
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5`-UTR der
 Neomycin-Sequenz ist
 15 <400> 155
 gaugaggauc guuucgcaug a
 20 <210> 156
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 25 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
 komplementär zur 5`-UTR der Neomycin-Sequenz ist
 30 <400> 156
 augcgaaaacg auccucaucc u
 35 <210> 157
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5`-UTR der
 Neomycin-Sequenz ist
 40 <400> 157
 acaggaugag gaucguuucg caug
 45 <210> 158
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
 komplementär zur 5`-UTR der Neomycin-Sequenz ist
 50 <400> 158
 ugcgaaaacga uccucauccu gucu
 55 <210> 159
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

10 <210> 160
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
15 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucucccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag 22
35

40 <210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
45 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugcu gcuucaugug g 21

55 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
60 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

55 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

60 <210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

10 <400> 168
aacaccgcag caugucaaga u

15 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

25 <400> 169
cuugacauagc ugcgguguuu u

30 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

40 <400> 170
aaguuaaaau ucccgucgcu au

45 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

55 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuua ac

60 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa

22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu

24